

Aus der Klinik für Innere Medizin - Schwerpunkt Kardiologie  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
(Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Maisch)

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

*Prävalenz und Verlauf unterschiedlicher Ätiologien  
bei Patienten mit klinischem Verdacht auf  
Kardiomyopathie in den Jahren 2000 – 2008*



Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Joachim van Gellecom aus Essen

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am 30.05.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referentin: Priv.-Doz. Dr. rer. physiol. Sabine Pankuweit

1. Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Nadia Al-Fakhri

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Grundlagen .....	1
1.2 Formen der Kardiomyopathie .....	1
1.3 Spezifische Kardiomyopathien .....	3
1.4 Ätiopathogenese der DCM .....	6
1.5 Diagnostik .....	9
1.6 Therapie .....	11
1.7 Prognose .....	14
1.8 Fragestellung .....	15
<b>2. Patienten und Methodik .....</b>	<b>17</b>
2.1 Vorstellung der Untersuchung .....	17
2.2 Diagnostische Verfahren .....	18
2.3 Klinische Daten .....	20
2.4 Diagnosen .....	23
2.5 Spezifische Therapien .....	24
2.6 Statistische Auswertung .....	25

---

<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
3.1 Charakteristik der Gesamtgruppe .....	27
3.2 Follow-up-Untersuchungen .....	31
3.3 Auswertung der Patienten mit Rebiopsie .....	45
3.4 Vergleich von rechts- und linksventrikulären Biopsien .....	49
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	54
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>58</b>
4.1 Kardiomyopathien .....	58
4.2 Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit DCM.....	58
4.3 Prognostische Bedeutung des EMB-Befundes .....	61
4.4 Wirksamkeit kausaler Therapieverfahren.....	63
4.5 Vergleich links- und rechtsventrikulärer Biopsien .....	67
4.6 Methodische Limitationen der Arbeit.....	68
4.7 Ausblick.....	70
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>73</b>
<b>Summary .....</b>	<b>75</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>99</b>
<b>8. Verzeichnis der akademischen Lehrer .....</b>	<b>101</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>103</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
ARVD	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Dysplasie
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
B19V	Parvovirus B19
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Zytomegalievirus
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DCMi	Inflammatorische Dilatative Kardiomyopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
ESETCID	European Study on the Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease
FS	Fractional shortening
FU	Follow-up
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Herzfrequenz
HHV-6	Humanes Herpes Virus Typ 6
HNOCM	Hypertroph Nichtobstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertroph Obstruktive Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
IL	Interleukin
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
IVS	Interventrikularseptum
KHK	Koronare Herzkrankheit

---

KG	Körpergewicht
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRT	Magnetresonanztomografie
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PE	Perikarderguss
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UKG	Ultraschall-Kardiografie
WHF	World Heart Foundation
WHO	World Health Organization

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Kontinuum von Myo- und Perikarditis (vgl. Imazio und Trincheri 2008).....	4
<b>Abbildung 2:</b> Modell der Pathogenese der DCM nach Liu und Mason (2001).....	8
<b>Abbildung 3:</b> Konsequenz der Endomyokardbiopsie (vgl. Maisch et al. 2004).....	9
<b>Abbildung 4:</b> Aufteilung der Patienten mit DCM nach nachgewiesener Ätiologie .....	23
<b>Abbildung 5:</b> Absolute Häufigkeiten der entzündlichen Herzmuskelerkrankungen.....	29
<b>Abbildung 6:</b> Absolute Häufigkeit der Patienten mit verschiedenen Diagnosen sowie in Klammern der prozentuale Anteil von Patienten mit Virusnachweis .....	30
<b>Abbildung 7:</b> Veränderung der relativen Häufigkeiten der EMB-Befunde pro Jahr.....	30
<b>Abbildung 8:</b> Anzahl der FU-Untersuchungen pro Erfassungszeitraum.....	31
<b>Abbildung 9:</b> Dauer des längsten Follow-up-Zeitraums der einzelnen Patienten .....	32
<b>Abbildung 10:</b> Verlauf der mittleren EF der Gesamtgruppe im FU .....	33
<b>Abbildung 11:</b> Entwicklung des LVEDDs der Gesamtgruppe im FU .....	33
<b>Abbildung 12:</b> Relative Veränderung von EF und LVEDD im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung bei DCM-Patienten mit FU .....	35
<b>Abbildung 13:</b> Aufteilung der Patienten mit DCM nach der Ätiologie.....	35
<b>Abbildung 14:</b> Absoluter Anstieg der EF im Vergleich zum Ausgangswert bei den ätiologisch definierten Gruppen von Patienten mit DCM.....	37
<b>Abbildung 15:</b> Veränderung der EF zwischen Ausgangswert und $T_{max}$ bei Patienten mit DCM unterschiedlicher Ätiologie .....	40
<b>Abbildung 16:</b> Relative Veränderung der EF im Vergleich zum Ausgangswert .....	40
<b>Abbildung 17:</b> LVEDD-Entwicklung der verschiedenen Gruppen von DCM-Patienten im FU .....	41
<b>Abbildung 18:</b> Relative Veränderung der EF im FU im Vergleich Entzündung- keine Entzündung.....	42
<b>Abbildung 19:</b> Entwicklung der EF bei Patienten mit Entzündungsnachweis in Abhängigkeit einer antientzündlichen Therapie .....	43
<b>Abbildung 20:</b> Entwicklung der EF in Abhängigkeit einer antiviralen Therapie.....	45
<b>Abbildung 21:</b> Erfolgsquote antiinflammatorischer Therapien.....	46
<b>Abbildung 22:</b> Relativer Anteil von Patienten mit Elimination von Virusgenom in Abhängigkeit der Therapie.....	48
<b>Abbildung 23:</b> Häufigkeit des Entzündungsnachweises in der jeweiligen Herzkammer.....	51
<b>Abbildung 24:</b> Entwicklung der EF bei Patienten mit Entzündung .....	52
<b>Abbildung 25:</b> Häufigkeit des Virusnachweises in der jeweiligen Herzkammer.....	53
<b>Abbildung 26:</b> Verlauf der EF in Abhängigkeit der Virusgenom-Lokalisation.....	53
<b>Abbildung 27:</b> Vergleich des EF-Verlaufs zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe .....	100

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> NYHA-Klassifikation .....	<b>21</b>
<b>Tabelle 2:</b> Einteilung der Perikardergüsse nach Horowitz.....	<b>21</b>
<b>Tabelle 3:</b> Einteilung der FU-Untersuchungen in verschiedene Zeiträume.....	<b>22</b>
<b>Tabelle 4:</b> Charakteristika der Gesamtgruppe.....	<b>28</b>
<b>Tabelle 5:</b> Klinische Charakteristika der vier Gruppen der DCM-Patienten .....	<b>36</b>
<b>Tabelle 6:</b> Veränderung im Verlauf bei Patienten mit Entzündungsnachweis .....	<b>47</b>
<b>Tabelle 7:</b> Kardiale Parameter zum Ausgangszeitpunkt in Abhängigkeit der Entzündungslokalisation..	<b>51</b>
<b>Tabelle 8:</b> Charakteristika der Patientengruppe mit Follow-up .....	<b>99</b>
<b>Tabelle 9:</b> Zusammenhang zwischen Pentaglobintherapie und langfristiger Prognose.....	<b>99</b>



# 1. Einleitung

## 1.1 Grundlagen

Die chronische Herzinsuffizienz ist die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland (Statistisches Bundesamt 2007), wobei die 5-Jahres-Überlebensrate für erkrankte Patienten deutlich unter 50% liegt (Ho et al. 1993). Die stark altersabhängige Prävalenz der Herzinsuffizienz beträgt bei Patienten über 65 Jahren mehr als 5% (Krum und Abraham 2009). Bei der Vielzahl der möglichen Ursachen für das klinische Syndrom Herzinsuffizienz ist die heterogene Erkrankungsgruppe der Kardiomyopathien die dritthäufigste nach der koronaren Herzkrankheit (KHK) und der arteriellen Hypertonie (Jefferies und Towbin 2010).

Mit der neuen Klassifikation der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aus dem Jahr 2008 werden Kardiomyopathien als myokardiale Erkrankungen mit struktureller oder funktioneller Affektion des Herzens definiert, deren Schweregrad nicht durch andere Erkrankungen wie beispielsweise eine KHK, arterielle Hypertonie, Herzklappenfehler, primäre Muskelerkrankungen oder angeborene Herzvitien erklärt werden kann (Elliott et al. 2008). Die Besonderheit dieser Klassifikation liegt darin, dass die Definition der Kardiomyopathien nun erstmals morphologisch-funktionell erfolgt, um die Anwendung in der klinischen Praxis zu erleichtern. Demgegenüber beruhten frühere Ansätze auf ätiologischen Kriterien (Maron et al. 2006, Richardson et al. 1996, WHO task force 1980). Zu der Gruppe der Kardiomyopathien zählen die dilatative Kardiomyopathie (DCM), restriktive Kardiomyopathie (RCM), hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD) sowie weitere, nicht klassifizierte myokardiale Erkrankungen. Für jede Erkrankung werden seit der Definition von 2008 familiäre (=genetische) und nichtfamiliäre Formen unterschieden. Die einzelnen Formen werden im folgenden Kapitel 1.2 vorgestellt.

## 1.2 Formen der Kardiomyopathie

Eine Form der Kardiomyopathien ist die HCM, die morphologisch als Herzwandverdickung definiert ist, für die keine erklärende Ursache vorliegt. Die durch die Hypertrophie der Myozyten ausgelöste Volumenzunahme insbesondere der septalen

Kammermuskulatur verursacht typischerweise eine Einengung des Ventrikellumens, die von einem hyperkontraktilen Myokard begleitet wird. Als Ursachen der HCM sind diverse genetische Faktoren bekannt (Franz et al. 2001), die die HCM möglicherweise zur häufigsten genetisch bedingten Herzerkrankung (Ramaraj 2008) mit einer Prävalenz von bis zu 1:500 (Maron et al. 1995) machen. Es wird ferner wegen der hämodynamischen Bedeutung eine morphologisch-funktionelle Differenzierung in Formen, bei denen der linksventrikuläre Ausflusstrakt partiell verlegt (hypertroph obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) bzw. nicht verlegt (hypertroph nichtobstruktive Kardiomyopathie (HNOCM)) ist, vorgenommen (Elliott und McKenna 2004).

Davon zu unterscheiden ist die RCM, die nach der ESC-Definition durch eine verminderte Compliance der Ventrikelwand gekennzeichnet ist (Elliott et al. 2008), was konsekutiv insbesondere zu einer Störung der diastolischen Füllungsphase führt. Das wiederum bedingt einen Anstieg der intrakardialen Füllungsdrücke, wobei die diastolische und systolische Funktion noch erhalten oder bereits eingeschränkt sein können (Katraxis et al. 1991). Obwohl die klinische Diagnose große Schwierigkeiten bereitet und daher die Prävalenz nicht exakt bekannt ist, scheint die RCM die seltenste Unterform der Kardiomyopathien zu sein (Wachter und Pieske 2005).

Die ARVD ist eine Erkrankung mit globaler oder fokaler rechtsventrikulärer Funktionseinschränkung, die durch Degeneration von Myozyten und fettigem Umbau der Muskelwand charakterisiert ist. Gleichzeitig können bedrohliche ventrikuläre Arrhythmien (Basso et al. 2009) mit typischen elektrokardiografischen Anomalien (McKenna et al. 1994) auftreten. Die Angaben zur Prävalenz schwanken zwischen 1:5.000 (Elliott et al. 2008) und 6:10.000 (Ahmad 2003), wobei auch für diese Erkrankung ein hoher Anteil an familiären Formen angenommen wird.

Die DCM ist eine weitere Kardiomyopathie, deren vermutlich unterschätzte Prävalenz (Rakar et al. 1997) mit bis zu 40:100.000 (Coughlin 1995, Codd et al. 1989) angegeben wird. Kennzeichen der Erkrankung ist eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung mit Verminderung der kardialen Auswurfleistung und Dilatation des Ventrikels, ohne dass dies durch eine extramyokardiale Pathologie erklärbar ist (Elliott et al. 2008). Wenngleich die Ätiologie noch nicht eindeutig bekannt ist, wird eine Beteiligung genetischer, infektiöser und autoimmunologischer Komponenten vermutet (Pankuweit et al. 2008), die in einem gemeinsamen Pathogenesemodell integriert sind (vgl. Kapitel 1.4). Eine Sonderform der DCM ist die inflammatorische Kardiomyopathie (DCMi), die

neben der klinisch-morphologisch definierten DCM eine Entzündungsreaktion im Myokard aufweist. In diesem Fall wird die Entzündungsreaktion als ursächlich für die kardiale Pathologie angesehen (Maisch et al. 2005). Auch Stoffwechselstörungen (Guertl et al. 2000), primäre Muskelerkrankungen (Finsterer und Stöllberger 2000), kardiotoxische Medikamente (Zuppinger et al. 2007, Feenstra et al. 1999), erhöhter Alkoholkonsum (Iacovoni et al. 2010, Regan 1990) und eine Schwangerschaft (Abboud et al. 2007) werden mit der Entwicklung einer DCM in Verbindung gebracht. Dennoch verbleiben bis zu 50% der Patienten mit DCM, bei denen trotz intensiver Diagnostik keine ätiopathogenetische Ursache gefunden werden kann, sodass diese heterogenen Erkrankungen unter dem Begriff der idiopathischen DCM zusammengefasst werden (Kasper et al. 1994).

## **1.3 Spezifische Kardiomyopathien**

Neben den morphologisch definierten Kardiomyopathien werden verschiedene ätiopathogenetische Faktoren bei der Einteilung von Herzmuskelerkrankungen besonders berücksichtigt. Dazu zählen unter anderem die entzündliche sowie die infektiöse Herzmuskelerkrankung (Elliott et al. 2008), welche im Folgenden beschrieben werden.

### **1.3.1 Entzündliche Herzerkrankungen**

Entzündliche Herzmuskelerkrankungen stellen eine heterogene Krankheitsgruppe dar, welche die Formen Myokarditis, Perimyokarditis und Perikarditis umfasst.

Die Myokarditis ist eine Herzmuskelerkrankung, bei der eine entzündliche Reaktion im Myokard bei erhaltener Pumpfunktion und makroskopisch unauffälliger Morphologie vorliegt (Cooper 2009). Als Ursachen einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung gelten beispielsweise verschiedene Erreger wie Viren, Bakterien oder Protozoen (Brown und O'Connell 1995), (autoimmune) Systemerkrankungen wie beispielsweise eine Sarkoidose, systemischer Lupus Erythematoses oder Sklerodermie (Leyngold et al. 2007) sowie kardiotoxische Medikamente und Drogen (Ellis und Di Salvo 2007). Unabhängig von der ätiologischen Einteilung können weitere Sonderformen differenziert werden (Lieberman et al. 1993, Spry et al. 1985), die sich nach histologischen Kriterien –Riesenzellmyokarditis, Borderline-Myokarditis, eosinophile Myokarditis– und nach der Schwere des Krankheitsverlaufs mit entsprechend

unterschiedlicher Entwicklung (fulminante, akute, chronische Myokarditis) unterscheiden.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die klinische Präsentation von Patienten mit entzündlichen Myokarderkrankungen vielfältig ist (Feldman und McNamara 2000), da die Symptome von nahezu asymptomatischen Zufallsbefunden, Palpitationen, den typischen Zeichen einer Herzinsuffizienz wie Luftnot und Schwäche über die Imitation eines akuten Koronarsyndroms (Sarda et al. 2001, Angelini et al. 2000) bis hin zum plötzlichen Herztod (Eckart et al. 2004) variieren können. Auf Basis dieser großen Heterogenität der Symptomatik von Patienten mit Myokarditis sind die Angaben zur Prävalenz entzündlicher Herzmuskelerkrankungen uneinheitlich. In Routineautopsien von unselektierten Patienten wird eine Inzidenz von 1 - 9% beschrieben (Blankenhorn und Gall 1956, Gore und Saphir 1947), was eine sehr hohe Prävalenz bedeutet. Da die Myokarditis die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei Patienten unter 40 Jahren darstellt und für knapp 20% aller kardiovaskulären Todesfälle verantwortlich ist (Drory et al. 1991), verursacht sie eine hohe Krankheitslast für die Bevölkerung.

Die Perikarditis entsteht durch eine entzündliche Reaktion des Perikards, die mit einem Perikarderguss (PE) einhergehen kann (Maisch und Karatolios 2008). Als mögliche Ursachen werden zahlreiche Trigger wie Infektionen, autoimmunologische, neoplastische und systemische Erkrankungen (Troughton et al. 2004) diskutiert. Durch die zunehmende Sensitivität der diagnostischen Verfahren konnte in den vergangenen Jahren ein Anstieg der Inzidenz beobachtet werden, die aktuell mit 100:100.000 Patienten angegeben wird (Imazio et al. 2007). In bis zu 1% aller Routineautopsien kann eine Perikarditis detektiert werden (Troughton et al. 2004), sodass von einer nicht unerheblichen Rate von asymptomatischen Patienten ausgegangen werden muss.

Bei einer Koinzidenz von Perikarditis und Myokarditis wird von einer Perimyokarditis gesprochen. Neue Konzepte sehen einen fließenden Übergang zwischen den Erkrankungen (vgl. Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Kontinuum von Myo- und Perikarditis (vgl. Imazio und Trincherio 2008)

### 1.3.2 Infektiöse Herzmuskelerkrankungen

Verschiedene Erreger können über einen Befall von Kardiomyozyten eine infektiöse Herzmuskelerkrankung auslösen. Weltweit ist das Protozoon *Trypanosoma cruzi* der häufigste Erreger infektiöser Myokarditiden mit dem klinischen Bild der Chagas-Krankheit (Rassi und Marin-Neto, 2010), welche allerdings in Westeuropa nicht vorkommt. Eine Vielzahl von Studien zeigen, dass in Westeuropa und Nordamerika hingegen verschiedene kardiotope Viren in hoher Frequenz bei Patienten mit entzündlichen Herzmuskelerkrankungen, DCM und unklarer kardialer Dysfunktion detektiert werden können (Bock et al. 2010, Andreoletti et al. 2009, Kühl et al. 2008, Caforio et al. 2007, Kühl et al. 2005a, Tschöpe et al. 2005, Bowles et al. 2003, Pankuweit et al. 2003). Auch Patienten mit der klinischen Präsentation eines akuten Koronarsyndroms können an einer viralen Herzmuskelerkrankung leiden (Mahrholdt et al. 2006, Kuhl et al. 2003), wobei die Verbindung möglicherweise durch eine Infektion und einer damit verbundenen Schädigung koronarer Endothelzellen erklärt werden kann (Bultmann et al. 2003). Demgegenüber beschreiben Untersuchungen von Autopsiematerial einen gewissen Anteil an virusinfizierten, aber kardial asymptomatischen Patienten (Schenk et al. 2009, Kuethe et al. 2009, Lindner et al. 2009, Corcioli et al. 2008), weshalb diese Autoren die pathologische Relevanz des Nachweises von Parvovirus B19 (B19V) anzweifeln. Sie argumentieren damit, dass dieses Virus auch in anderen Geweben ohne pathologische Folgen persistieren kann (Norja et al. 2006, Söderlund et al. 1997) und eine hohe Seroprävalenz in der allgemeinen Bevölkerung aufweist (van Rijckevorsel et al. 2009).

Die pathogenetische Bedeutung der myokardialen Schädigung durch eine Virusinfektion ist mithilfe von tierexperimentellen Untersuchungen bis auf die molekulare Ebene insbesondere für Enteroviren bekannt (vgl. Yajima und Knowlton 2009). Noch in den 1990er Jahren galten Enteroviren zusammen mit Adenoviren als typische kardiotope Erreger (Baboonian und McKenna 2003, Pankuweit et al. 2000), wobei in aktuelleren Studien ein Wandel im Erregerspektrum beobachtet werden kann, da das B19V mittlerweile die höchste Prävalenz aller kardiotropen Viren aufweist (Kühl et al. 2005a, Pankuweit et al. 2003). Inwiefern die Erkenntnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen, die mit Enteroviren durchgeführt wurden, auch auf andere Viren übertragen werden können, ist gegenwärtig noch nicht vollständig gesichert. Erste Ergebnisse deuten jedoch auch für eine B19V eine myokardiale Pathogenität an

(Schowengerdt et al. 1997), die analog zu Enteroviren über eine Aktivierung des Immunsystems eine Progredienz der Krankheit bewirken kann (Streitz et al. 2008, Papdogiannakis et al. 2002).

## 1.4 Ätiopathogenese der DCM

Für die Pathogenese einer DCM wird ein multifaktorielles Modell angenommen (Magnani und Dec 2006, Mason 2003), das insbesondere genetische, infektiöse und autoimmunologische Komponenten betont. Weiterhin sind erste Lifestyle-Faktoren beschrieben (Angelow et al. 2007, Miura et al. 2004, Coughlin et al. 1996), die vermutlich den Verlauf der Erkrankung beeinflussen können, deren Bedeutung aber noch nicht hinreichend erklärt ist.

Für die genetischen Formen der DCM, die mindestens 25% aller DCM-Erkrankungen ausmachen (Luk et al. 2009, Gavazzi et al. 2001), sind diverse Mutationen beschrieben, die insbesondere Proteine des Sarkomers, aber auch andere zelluläre Strukturen betreffen können (Li et al. 2008, Shaw et al. 2002). Allerdings zeigen diese Mutationen zum Teil sogar innerhalb einer Familie Unterschiede in Expressivität, Penetranz und dem Phänotyp (Mestroni et al. 1999b), sodass zusätzlich dazu die Existenz von sogenannten modifier-Genen postuliert wird, die einen modulierenden Effekt auf den Verlauf der Erkrankung haben (Liu und Mason 2001).

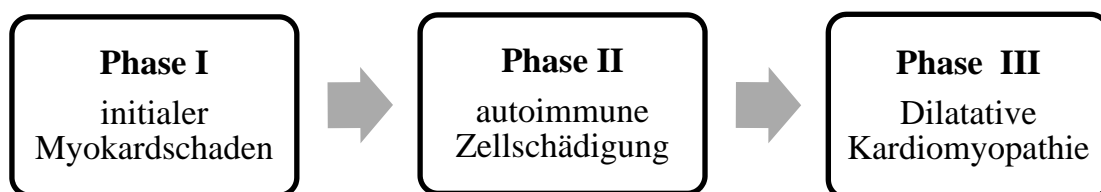
Die infektiöse Beteiligung an der Pathogenese einer DCM ist mithilfe von tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen gut verstanden. Experimentell kann gezeigt werden, dass bei Mäusen durch eine Infektion mit Coxsackie-Viren eine mit einer DCM vergleichbare kardiale Dysfunktion ausgelöst werden kann (Woodruff 1980), wobei ein genaues Verständnis der molekularen Prozesse besteht (Rose 2009). Neben der direkten zytotoxischen Aktivität der Viren (Herzum et al. 1994) führt die Initiierung diverser immunologischer Reaktionen zu einer Progredienz der Erkrankung (Mason 2003). Neben diesen experimentellen Daten können auch Ergebnisse der klinischen Forschung die Bedeutung einer viralen Infektion für die Pathogenese bestätigen. So zeigen verschiedene Studien, dass im Herzmuskelgewebe von Patienten mit DCM häufig Virusgenom nachzuweisen ist (Fujioka et al. 2004, Pankuweit et al. 2003). Dieser Befund wird durch die Tatsachen verstärkt, dass Patienten mit Viruspersistenz im Myokard eine schlechtere myokardiale Pumpfunktion aufweisen als eine nichtbetroffene Kontrollgruppe (Tschöpe et al. 2005) und dass eine antivirale

Therapie die Krankheitsentwicklung der Patienten positiv beeinflussen kann (Kühl et al. 2003).

Eine Vielzahl von Studien beschreibt eine Beteiligung autoimmunologischer Prozesse an der Entwicklung einer DCM. Als Auslöser der überschießenden Immunantwort werden infektiöse Organismen vermutet (Fairweather et al. 2001), wobei wie bei anderen Autoimmunreaktion die Pathogenese nicht vollständig verstanden ist. Experimentell kann im Tierversuch durch eine Injektion kardialer Proteine (Neu et al. 1987) eine ähnlich verlaufende Erkrankung induziert werden. Unabhängig von dem Beginn des Prozesses wird im weiteren Verlauf eine stereotype progrediente kardiale Schädigung mit hämodynamischer Dysfunktion beobachtet (Neumann et al. 1994). Als Belege der autoimmunen Pathogenese einer DCM zählen der Nachweis verschiedener kardialer Autoantikörper (Caforio et al. 2008b), erhöhte proinflammatorische Zytokinspiegel wie der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- $\alpha$  (Matsumori et al. 1994) oder Interleukin (IL)-6 (Plenz et al. 2001), die Beteiligung des Komplementsystems (Kaya et al. 2001) sowie die bedeutende Rolle verschiedener Subtypen von T-Lymphozyten (Leuschner et al. 2009, Smith und Allen 1991). Autoantikörper sind ein häufiges Phänomen bei autoimmunologischen Erkrankungen (Rose 2008), wobei diese bereits als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Erkrankung bei noch asymptomatischen Patienten gelten (Riley et al. 1990). Derartige charakteristische Eigenschaften sind auch für die kardialen Autoantikörper bekannt. Es wurden diverse kardiale Strukturen als Antigene beschrieben (zusammengefasst in Yoshikawa et al. 2009, Fu 2008), sie besitzen zum Teil prognostische Bedeutung für die Patienten (Lauer et al. 2000) und können schon bei asymptomatischen Verwandten von Patienten mit DCM nachgewiesen werden (Caforio et al. 1994). Der Nachweis dieser Autoantikörper bei asymptomatischen Verwandten von Patienten mit DCM bedeutet ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer DCM (Caforio et al. 2008a). Der tierexperimentelle Transfer von Autoantikörpern gegen den  $\beta$ -Adrenorezeptor aus erkrankten in gesunde Mäuse führt auch in den Empfängermausen zur Entwicklung einer DCM (Jahns et al. 2008), womit die Bedeutung der Autoimmunreaktion belegt wird. Einen weiteren Hinweis auf die Pathogenität verschiedener Antikörper liefert der erfolgreiche Einsatz einer Immunadsorptionstherapie, welche sowohl bei Patienten mit einer Myokarditis (Felix und Staudt 2006) als auch bei Patienten mit DCM (Muller et al. 2000) zu einer Verbesserung der Hämodynamik und einer Verminderung entzündlicher Infiltrate im

Myokard führt. Inwiefern der Einsatz des B-Zell-spezifischen Antikörpers Rituximab die Produktion der Autoantikörper und damit den Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann, ist gegenwärtig noch unklar, auch wenn ein kürzlich veröffentlichter Fallbericht eine mögliche Wirksamkeit beschreibt (Karras et al. 2010). Neben der Bedeutung des humoralen Immunsystems an der Pathogenese einer DCM existieren eindeutige Belege für eine Beteiligung der zellulären Abwehr, da sowohl für Vertreter des angeborenen Immunsystems wie Monozyten (Göser et al. 2005) oder dendritischer Zellen (Eriksson et al. 2003) als auch für T-Helferzellen als Vertreter des adaptiven Immunsystems eine Beteiligung an der Pathogenese gezeigt werden kann. Die Subtypen  $T_H17$ - (Yuan et al. 2009, Chang et al. 2008),  $T_H1$ - und  $T_H2$ -Lymphozyten (Cunningham 2001) sind an einer Progression der Erkrankung beteiligt, wohingegen regulatorische T-Zellen einen protektiven Effekt besitzen (Afanasyeva et al. 2005).

Auf Basis der oben beschriebenen Ergebnisse zur infektiösen und immunologischen Genese einer DCM entwickelten Liu und Mason (2001) ein dreiphasiges Pathogenesemodell (vgl. Abbildung 2), wobei die Abfolge dieser drei Phasen nicht strikt chronologisch sondern auch parallel verlaufen kann. Dieses Modell besagt, dass die Erkrankung mit einer Schädigung des Myokards, meist durch eine virale Infektion, beginnt. Als Reaktion darauf entsteht sich eine Immunantwort, die sich im weiteren Verlauf gegen körpereigene Strukturen wenden und damit in das irreversible Endstadium einer DCM münden kann. Insbesondere für den behandelnden Arzt sei die Kenntnis dieses Prozesses wichtig, da jede Phase unterschiedliche Therapiekonzepte erfordere. Auch in der Phase der DCM, dem Endstadium nach dem Modell, ist ein progredienter Umbau des Myokardgewebes nachweisbar, der die funktionelle Integrität der Muskulatur weiter beeinträchtigt (Narula et al. 1996).

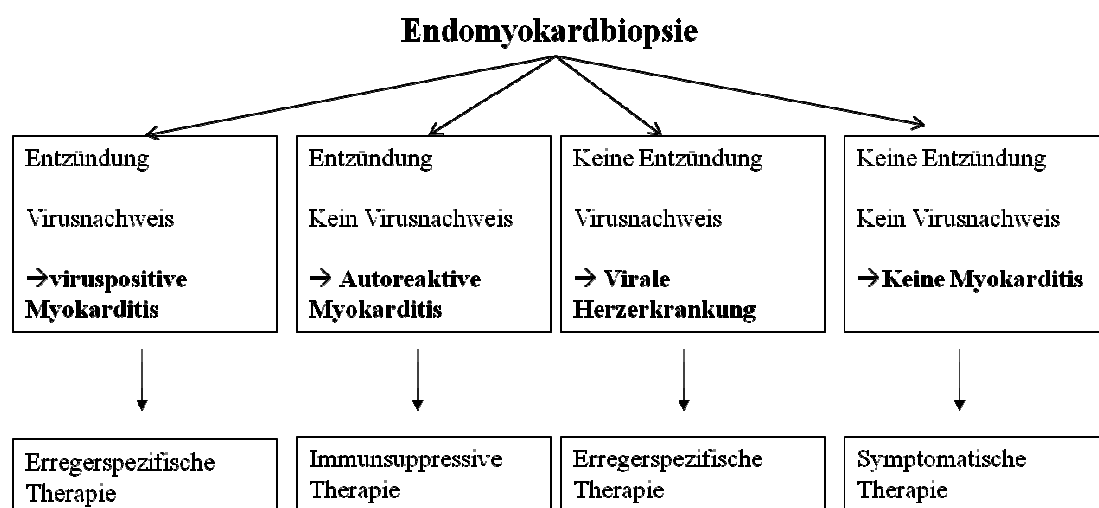


**Abbildung 2:** Modell der Pathogenese der DCM nach Liu und Mason (2001)



## 1.5 Diagnostik

Die Diagnose einer Kardiomyopathie beruht auf mehreren Grundlagen. Notwendig zur Diagnose sind nach der neuen Klassifikation der ESC sowohl der morphologische und funktionelle echokardiografische Nachweis einer kardialen Funktionsstörung als auch der Ausschluss einer relevanten extramyokardialen Beeinträchtigung der Herzfunktion. Für die Diagnose werden die Informationen aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Elektrokardiografie (EKG), Echokardiografie und einer Herzkatheteruntersuchung genutzt. Im Rahmen der ätiologischen Untersuchung und der Differentialdiagnose kardialer Erkrankungen wird die Entnahme einer Endomyokardbiopsie (EMB), die seit den 60er Jahren angewendet wird (Sakakibara und Konno 1962), empfohlen (Cooper et al. 2007). Mit circa 1% Perforationsrisiko und einem noch deutlich geringeren Mortalitätsrisiko bei der Entnahme der Gewebeproben ist die Komplikationsrate niedrig (Yilmaz et al. 2010, Holzmann et al. 2008, Deckers et al. 1992, Starling et al. 1991). Die Gewebeproben werden anschließend nach standardisierten Verfahren verarbeitet (Maisch et al. 2000), wobei sich nach der umfassenden ätiologischen und klinischen Diagnostik unterschiedliche Behandlungspfade ergeben (vgl. Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Konsequenz der Endomyokardbiopsie (vgl. Maisch et al. 2004).

Das in der EMB gewonnene Gewebematerial wird auf standardisierte Weise einer molekularbiologischen und lichtmikroskopischen Auswertung zugeführt. Hinsichtlich der Diagnose einer Entzündung im Myokard galt lange Zeit die Dallas-Klassifikation als Referenz (Aretz et al. 1987). Allerdings ist sowohl die Sensitivität mit 25-40%

niedrig (Chow et al. 1989, Hauck et al. 1989) als auch die Interobservervariabilität hoch (Mason et al. 1995), sodass Ende der 1990er Jahre auf einer Konsensus-Konferenz der World Heart Federation (WHF) mit der Immunhistochemie ein neuer diagnostischer Goldstandard für die Detektion einer myokardialen Entzündungsreaktion etabliert wurde (Strauer et al. 2001, Maisch et al. 2000). Bei diesem Verfahren werden Immunzellen im Myokard selektiv mit speziellen Antikörpern angefärbt, sodass eine Quantifizierung der Entzündungsreaktion möglich ist. Neben der höheren Sensitivität (Angelini et al. 2002, Angelini et al. 2000, Dettmeyer et al. 1999) kann durch die Quantifizierung der Entzündung eine geringere Interobservervariabilität angenommen werden. Zusätzlich dazu weist der immunhistochemische Nachweis einer myokardialen Entzündung im Gegensatz zum Nachweis mittels der Dallas-Klassifikation auch prognostische Bedeutung auf (Kindermann et al. 2008), womit die Überlegenheit der Immunhistochemie gegenüber der Dallas-Klassifikation eindeutig belegt ist. Neben der Immunhistochemie werden weitere Verfahren zur myokardialen Entzündungsdiagnostik wie der Nachweis einer vermehrten Expression von inflammatorischen Adhäsionsfaktoren auf koronaren Endothelzellen (Noutsias et al. 1999) oder MHC-Molekülen im Myokard (Herskowitz et al. 1990) evaluiert. Diese Verfahren weisen zum Teil prognostische Bedeutung auf (Zimmermann et al. 2005), haben aber bei einer niedrigen Sensitivität noch keine Indikation für den Einsatz in der klinischen Routine.

Da die Myokarditis oftmals ein fokales Geschehen ist (Mills und Lauer 2004), wird die Entnahme mehrerer Proben aus einer Herzkammer in einer Untersuchung empfohlen (Ardehali et al. 2004), um den sampling error (Hauck et al. 1989) zu reduzieren. Zur Erhöhung der Sensitivität der EMB wird vorgeschlagen, mithilfe einer kardialen Magnetresonanztomografie (MRT) auffällige Abschnitte im Myokard zu lokalisieren, aus denen dann gezielt die Biopsien entnommen werden (Mahrholdt et al. 2004). Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist jedoch kein anderes Verfahren als die EMB bekannt, dass mit hinreichender Sicherheit eine Entzündung im Myokard nachweisen kann (Friedrich et al. 2009, Noutsias et al. 2009a).

Bei Patienten mit ungeklärter Herzerkrankung und typischen Zeichen einer Perikardläsion wie Perikardreiben, bestimmten elektrokardiografischen Veränderungen oder echokardiografischen Hinweisen für einen Perikarderguss besteht der dringende Verdacht auf eine Perikarditis. Zwecks einer genaueren Abklärung dieser Verdachtsdiagnose kann eine Perikardioskopie (Maisch und Drude 1991) mit

Perikardbiopsie durchgeführt werden, die zum einen eine visuelle Beurteilung des Perikards erlaubt und zum anderen die Möglichkeit bietet, infektiöse und entzündliche Prozesse nachzuweisen (Maisch et al. 2004b).

## **1.6 Therapie**

### **1.6.1 Symptomatische Therapie**

Für Patienten mit DCM existiert bislang keine kausale Therapie (Luk et al. 2009). Sofern Zeichen einer Herzinsuffizienz bestehen, sollten die Patienten entsprechend ihrer klinischen Symptomatik nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie für Herzinsuffizienz (Hoppe et al. 2008) behandelt werden, die als Primärmaßnahme eine Modifikation der Lebensgewohnheiten mit Steigerung der körperlichen Aktivität, Gewichtsreduktion sowie Nikotin- und Alkoholkarenz empfehlen. Falls diese Maßnahmen alleine keine ausreichende Besserung erzielen, besteht die Indikation zur Pharmakotherapie nach einem schweregradadaptierten Stufenschema. Bei allen Schweregraden sind Angiotensin converting enzyme (ACE)-Hemmer in Zieldosis seit dem CONSENSUS Trial (Consensus 1987) empfohlen. Eine weitere wichtige Substanzklasse für Patienten mit Herzinsuffizienz stellen die  $\beta$ 1-selektiven Adrenorezeptorblocker dar, deren positiver Effekt auf Mortalität und die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz in einer Metaanalyse bestätigt wurde (Lechat et al. 1998). Daher wird ihr Einsatz ab dem Stadium II der NYHA-Klassifikation empfohlen. Zusätzlich dazu können Kindermann et al. (2008) zeigen, dass die Therapie mit einem  $\beta$ -Blocker bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis einen Prädiktor für eine bessere Entwicklung darstellt. Weiterhin zählt die Therapie mit Aldosteron-Antagonisten seit der RALES-Studie (RALES 1996) zur Standardtherapie bei chronischer Herzinsuffizienz ab NYHA-Stadium III. Der Einsatz von Herzglykosiden hingegen wird derzeit mit Ausnahme von Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern nicht als Therapie der ersten Wahl angesehen. Weitere Therapieoptionen bestehen im Einsatz von Thiaziden oder Schleifendiuretika, sofern Patienten mit Lungen- oder peripheren Ödemen Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen. Weiterhin ist bekannt, dass Patienten mit hochgradig ausgeprägter dilatativer Kardiomyopathie, definiert durch eine Ejektionsfraktion unter 30%, ein deutlich erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche kardiale Arrhythmien aufweisen (Lakdawala und Givertz 2010), weswegen der Einsatz von implantierbaren Kardioverter Defibrillatoren

(ICD) lebensverlängernd sein kann (Bardy et al. 2005, Grimm et al. 2002). Für Patienten mit einer hochgradigen Einschränkung der kardiale Funktion ist der Einsatz eines CRT-Systems zu erwägen, das aufgrund der koordinierten Erregung beider Ventrikel zu einer Verbesserung der Pumpfunktion führen kann (Cleland et al. 2010, Maisch et al. 2010). Als ultima ratio steht nach Ausschöpfen der beschriebenen Therapieoptionen eine Herztransplantation zur Verfügung (Maisch et al. 2010).

### **1.6.2. Kausale Therapie**

Experimentell untersuchte kausale Therapieverfahren für die Behandlung der DCM versuchen, die ätiopathogenetischen Konzepte der Erkrankung zu berücksichtigen. Falls eine virale oder entzündliche Ätiologie nachgewiesen werden kann, existieren spezifische antivirale bzw. antientzündliche Therapiekonzepte, auch wenn deren Wirksamkeit bei kardialen Erkrankungen noch nicht endgültig bewiesen ist (Maisch et al. 2004a).

Zahlreiche Studien untersuchen eine immunsuppressive Therapie bei entzündlichen Herzmuskelerkrankungen, wobei diese zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse liefern. Die Mehrheit der bisherigen Untersuchungen kann keinen Wirksamkeitsbeweis von Immunsuppressiva (Wojnicz et al. 2001, Mason et al. 1995, Parrillo et al. 1989) oder Antagonisten gegen TNF- $\alpha$  (Chung et al. 2003) in Bezug auf Mortalität gegenüber Placebo finden, was auch in einer Metaanalyse von 2005 zusammengefasst wurde (Liu et al. 2005). Jedoch weisen die hier berücksichtigten Studien zwei gravierende methodische Schwächen auf: Zum einen wird die Diagnose einer Herzmuskelentzündung und damit der Einschluss in die Studie mit der wenig sensitiven Dallas-Klassifikation durchgeführt und zum anderen wird in keiner dieser Studien eine infektiöse Genese als Ursache der Erkrankung ausgeschlossen. Die Konsequenz daraus ist, dass Patienten mit potentiell infektiösen Erkrankungen immunsuppressiv behandelt wurden, sodass möglicherweise eine kontraproduktive Strategie angewendet wurde. Aus diesen Gründen wurde 1995 die ESETCID-Studie begonnen (Maisch et al. 1995), bei der erst nach einer umfassenden infektiologischen und der sensitiveren immunhistochemischen Entzündungsdiagnostik Patienten in die Studie aufgenommen werden. Um eine endgültige Aussage zur Wirksamkeit der antientzündlichen Therapie treffen zu können, müssen die Ergebnisse dieser bislang noch nicht abgeschlossenen Studie abgewartet werden. Eine weitere Studie mit 85 Patienten, die mit dem

Ausschluss einer infektiösen Genese als Kriterium für die Aufnahme der Patienten in die Untersuchung einen entsprechenden Ansatz verfolgt, ist bereits beendet. Dabei konnten Frustraci et al. (2009) die Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie mit Glukokortikoiden und Azathioprin zeigen, da in der Therapiegruppe eine signifikante Verbesserung der kardialen Funktion nach sechs Monaten nachweisbar ist, wohingegen die Placebogruppe keine Besserung zeigt. Daneben existieren weitere Studien, die einen positiven Effekt von Immunsuppression durch eine Immunadsorption oder Behandlung mit Glukokortikoiden finden (Camargo et al. 2009, Zimmermann et al. 2005, Dörffel et al. 2004).

Für die Wirksamkeit einer antiviralen Therapie bei Patienten mit Virusnachweis im Myokard liegen weniger Daten vor, auch wenn einzelne experimentelle Untersuchungen für eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und Typ-1-Interferonen existieren. Für beide Wirkstoffe ist grundsätzlich eine antivirale Aktivität bekannt (Weintrub 1987, Isaacs und Lindemann 1957), die bei viraler Herzmuskelerkrankung sowohl in Tierversuchen (Takada et al. 1995) als auch in ersten klinischen Untersuchungen bei Patienten bestätigt werden kann (Dennert et al. 2010, Kühl et al. 2003, Stouffer et al. 2003). Jedoch fehlt bislang der Beweis einer Wirksamkeit durch eine den strengen Kriterien der evidenzbasierten Medizin entsprechenden Studie (Robinson et al. 2005).

IVIG besitzen neben ihren antiviralen auch immunmodulatorische Eigenschaften (Ballow 1997), weswegen sie seit mehr als 20 Jahren bei der Therapie verschiedener autoimmunologischer Erkrankungen wie beispielsweise der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (Fehr et al. 1982) oder dem Guillain-Barré-Syndrom (van der Meché und Schmitz 1992) eingesetzt werden. Für den Einsatz von IVIGs bei der autoimmunen Myokarditis beschreiben Studien eine Verbesserung der klinischen Symptomatik bei Kindern mit akuter Myokarditis (Drucker et al. 1994), der peripartalen Kardiomyopathie (Bozkurt et al. 1999), Patienten mit Myokarditis oder DCM (Kishimoto et al. 2003) und bei Erwachsenen mit Herzinsuffizienz (Gullestad et al. 2001). Im Kontrast dazu stehen Ergebnisse von McNamara et al. (2001), die keine Wirksamkeit einer IVIG-Therapie bei Patienten mit Myokarditis/DCM finden. Bis zu einer endgültigen Beurteilung des Effektes einer IVIG-Therapie bei Patienten mit einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung müssen weitere, umfassendere Studien durchgeführt werden.

## 1.7 Prognose

Aufgrund der mehrfachen Änderung der Diagnosekriterien einer Myokarditis im Zeitverlauf und der verschiedenen histologischen Unterformen existieren sehr variable Angaben zur Prognose der Patienten. Nach McCarthy et al. (2000) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für alle primären Myokarditiden unter 70%. Paradoxerweise zeigt die fulminant verlaufende Myokarditis trotz der häufigen passageren Intensivpflichtigkeit der Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 90% (Baughman 2006) eine bessere Langzeitprognose als die subakut verlaufenden Borderline-Myokarditis mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von unter 50% (Dec und Fuster 1994). Die mit Abstand schlechteste Prognose aller Unterformen der Myokarditiden besteht bei der Riesenzellmyokarditis mit einer Sterblichkeit von mehr als 90% innerhalb eines Jahres (Cooper et al. 1997).

Die 5-Jahres-Überlebensrate der DCM mit knapp über 50% ähnelt der Myokarditis-Überlebensrate (Grogan et al. 1995), wobei bereits durch eine verbesserte symptomatische Herzinsuffizienztherapie die Überlebensrate unabhängig von der Ätiologie verbessert werden konnte (Kubo et al. 2008). Bisher existieren nur wenige Untersuchungen, die ätiopathogenetisch definierte Gruppen von Patienten mit DCM hinsichtlich ihrer Krankheitsentwicklung miteinander vergleichen. Kindermann et al. (2008) zeigen, dass der immunhistochemische Nachweis entzündlicher Infiltrate im Myokard mit einer schlechteren Prognose für die Patienten korreliert, wohingegen der Entzündungsnachweis nach der Dallas-Klassifikation keine prognostische Relevanz besitzt. Für einige Surrogatparameter wie der Veränderung der NYHA-Klasse und echokardiografischer Parameter liegt eine Untersuchung vor, die jedoch eine wenig etablierte Methode zum Entzündungsnachweis verwendet (Zimmermann et al. 2005). In dieser Untersuchung mit einer Gesamtgruppe von 82 Patienten wird eine Besserung der echokardiografisch quantifizierten Herzleistung im Verlauf nach ungefähr einem Jahr beschrieben, die ätiologieunabhängig ist. Bei einer detaillierteren Analyse zeigt sich, dass Patienten mit inflammatorischer DCM eine bessere Entwicklung aufweisen als Patienten mit DCM, bei denen keine Erkrankungsursache im Myokard nachgewiesen werden kann.

Auch die prognostische Bedeutung eines Virusgenomnachweis im Myokard wird kontrovers diskutiert. Kindermann et al. (2008) finden keine Unterschiede in der

Mortalität zwischen Patienten mit Virusnachweis im Myokard gegenüber Patienten ohne virale Herzmuskelerkrankung, wohingegen Kühl et al. (2005b) und Why et al. (1994) eine schlechtere Prognose für Patienten mit Viruspersistenz im Myokard beschreiben.

Neben diesen bioptisch gesicherten ätiopathogenetischen Faktoren existieren zahlreiche Untersuchungen, die unabhängig vom Befund der EMB prognostische Marker für eine schlechtere Prognose evaluieren. Hierbei konnten der Nachweis von erhöhten myokardialen Enzymen im Blut (Hosseini-Nia et al. 1997), eine schlechtere EF zum Ausgangszeitpunkt (Mason et al. 1995), eine begleitende Grunderkrankung (Felker et al. 2000) und männliches Geschlecht (Angelow et al. 2007) als Risikofaktoren identifiziert werden.

## 1.8 Fragestellung

Der Endomyokardbiopsie kommt bei der Differentialdiagnose myokardialer Erkrankungen ein hoher Stellenwert zu, der insbesondere in der Detektion möglicher Erkrankungsursachen liegt. Allerdings existiert bisher keine Untersuchung, inwieweit Unterschiede in der Ätiologie der Erkrankung Auswirkungen auf den echokardiografisch gemessenen Langzeitverlauf von Patienten mit DCM haben. Ebenso wenige Daten liegen vor, die die prognostische Bedeutung eines Virusgenomnachweises oder einer Entzündung im Myokard im langfristigen Verlauf untersuchen.

In den Jahren 2000-2008 wurden an der Universitätsklinik Marburg bei der Untersuchung von 1.710 Patienten insgesamt 2.349 Endomyokardbiopsien gewonnen. Das in diesen Jahren gesammelte Datenmaterial und die echokardiografischen Follow-up-Untersuchungen werden in dieser Arbeit für die Beantwortung der folgenden Fragestellungen verwendet:

- 1.) Wie stellt sich der echokardiografisch dokumentierte Krankheitsverlauf der Patienten mit DCM dar? Lassen sich in Abhängigkeit der nachgewiesenen Ätiologie Unterschiede im Verlauf zwischen den ätiologisch definierten Gruppen von Patienten mit DCM nachweisen?
- 2.) Kann unter Berücksichtigung des Ergebnisses der EMB mit dem Nachweis einer myokardialen Entzündung bzw. eines kardiotropen Erregers eine Veränderung der Prognose der Patienten festgestellt werden?

- 3.) Welchen Einfluss und welche Wirksamkeit weisen die eingesetzten kausalen Therapieverfahren auf? Welche Auswirkungen hat dies auf die kardiale Funktion?
- 4.) Inwiefern unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen gleichzeitig durchgeführter links- und rechtsventrikulärer Biopsie und wie korrelieren die verschiedenen Befunde der EMB mit echokardiografischen Parametern der Herzleistung?



## 2. Patienten und Methodik

### 2.1 Vorstellung der Untersuchung

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv 1.710 Patienten, die im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis 31. Dezember 2008 im Universitätsklinikum Marburg mit klinischem Verdacht auf Kardiomyopathie stationär aufgenommen wurden. Dabei werden die während des stationären Aufenthaltes gewonnenen Befunde der Endomyokardbiopsie und der Echokardiografie sowie die im weiteren Krankheitsverlauf erhobenen Daten ausgewertet.

Nach der stationären Aufnahme wird in der Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Marburg zunächst eine umfassende Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Typische anamnestische Angaben der Patienten sind Luftnot (meist belastungsabhängig), geschwollene Beine, Herzrasen, Herzstolpern, Müdigkeit und Schwindel. Häufig gaben die Patienten an, kurz vor Beginn der kardialen Symptomatik an Infekten der oberen Atemwege erkrankt gewesen zu sein. Die im Anschluss an die Anamnese durchgeführte körperliche Untersuchung zeigte bis auf periphere Ödeme selten pathologische Befunde.

Für jeden Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz werden in der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Marburg entsprechend der AHA/ACC-Leitlinien aus dem Jahr 2001 (Hunt et al. 2001) während des stationären Aufenthaltes ein Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG), ein Langzeit-EKG, eine Echokardiografie (UKG), ein Röntgenthorax und eine Blutuntersuchung durchgeführt und dokumentiert. Zu den häufigsten Befunden im Rahmen dieser Untersuchungen gehörten verschiedene Herzrhythmus- und Erregungsleitungsstörungen im EKG, ein verbreiteter Herzschatten im Röntgenthorax und echokardiografisch sichtbare Wandbewegungsstörungen mit begleitenden Pumpfunktionseinschränkungen. In zahlreichen Fällen konnte in der Echokardiografie ein Perikarderguss detektiert werden. Die AHA/ACC-Leitlinien sehen zusätzlich zu den bereits genannten, nicht-invasiven Verfahren bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit vor. Dies erfolgte ebenfalls bei allen Patienten.

## **2.2 Diagnostische Verfahren**

Nachfolgend werden die diagnostischen Verfahren vorgestellt, deren Ergebnisse für die Durchführung dieser Arbeit berücksichtigt werden.

### **2.2.1 Echokardiografie**

Die Echokardiografie ist eine Ultraschalluntersuchung, bei der transthorakal Morphologie und Aktivität des Herzens beurteilt sowie entsprechende kardiale Funktions- und Strukturparameter (Ejektionsfraktion (EF), linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), Interventrikularseptumdicke (IVS)) bestimmt werden können. Das Verfahren eignet sich darüber hinaus hervorragend zur Detektion eines Perikardergusses (Maisch und Karatolios 2008). Diese Untersuchung wird für kardiologische Patienten aufgrund der hohen Aussagekraft bei minimalem Untersuchungsrisiko empfohlen (Erbel et al. 1997).

### **2.2.2 Herzkatheter und Endomyokardbiopsie**

Bei klinischem Verdacht auf Kardiomyopathie werden nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten bei der Herzkatheteruntersuchung (Hamm et al. 2008) eine KHK ausgeschlossen und anschließend Gewebeproben aus dem Herzmuskel entnommen. Dazu wird ein Biopptom mithilfe der Seldingertechnik über das arterielle Gefäßsystem retrograd in die linke bzw. antegrad im venösen Gefäßabschnitt in die rechte Herzkammer des Patienten eingebracht und anschließend röntgenkontrolliert mit dem Biopptom mehrere Gewebeproben (mindestens sechs) aus dem Myokard entnommen (Mason 1978). Die Probenentnahme erfolgt linksventrikulär aus apikalen Anteilen der Hinter- und Seitenwand, rechtsventrikulär aus der septalen Wand. Diese Myokardproben werden über einen Rufbereitschaftsdienst sofort für die weiteren diagnostischen Untersuchungen verarbeitet.

### **2.2.3 Perikardbiopsie**

Die Perikardbiopsie ist ein invasives diagnostisches Verfahren zur Gewinnung von Gewebeproben aus dem Peri- und Epikard (Maisch und Drude 1991). Dabei wird das Perikard von subxiphoidal zunächst unter echokardiografischer Kontrolle punktiert und der gegebenenfalls vorhandene Perikarderguss abgelassen. Anschließend wird isotone Flüssigkeit in das Perikard gespritzt, um mithilfe eines fiberoptischen Perikardioskops

das Perikard visuell beurteilen zu können. Dabei werden auffällige Strukturen im Epikard gesucht, aus denen dann Gewebeproben entnommen werden können.

#### **2.2.4 Aufarbeitung der Gewebeproben**

Die Myokardbiopsien werden in der Universitätsklinik Marburg entsprechend den internationalen Standards (Maisch et al. 2000) auf das Vorliegen zweier möglicher ätiologischer Ursachen für eine Kardiomyopathie untersucht: Zum einen wird molekularbiologisch das Vorliegen von Genom kardiotoxischer Erreger im Herzmuskel geprüft und zum anderen immunhistochemisch bzw. durchlichtmikroskopisch eine Entzündungsreaktion im Myokard beurteilt.

Die Untersuchung auf kardiotoxische Erreger erfolgt gemäß den Vorgaben der WHF-Konsensuskonferenz nach internationalen Standards (Maisch et al. 2000). In einem ersten Schritt wird aus zwei der gewonnenen Proben unter Einsatz spezieller DNA/RNA-Extraktionsmethoden Nukleinsäure isoliert. Zusätzlich wird von jedem Patienten eine Vollblutprobe entnommen, aus der ebenfalls mit einer standardisierten Technik DNA und RNA isoliert werden, um sie anschließend mithilfe verschiedener PCR-Ansätze qualitativ und quantitativ auf das Genom kardiotoxischer Erreger (Coxsackievirus B3, Influenzavirus A, Adenovirus Typ 6, Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Humanes Herpesvirus (HHV)-6, B19V, Chlamydia pneumoniae und Borrelia burgdorferi) zu untersuchen (vgl. Pankuweit et al. 2003). Zur Überprüfung der Ergebnisse werden zusätzlich in jeder Untersuchung entsprechende Positiv- und Negativkontrollen parallel durchgeführt. Ein positiver Befund der PCR wird anschließend durch einen Southern Blot bestätigt.

Die Detektion einer Herzmuskelentzündung erfolgt mit dem diagnostischen Goldstandard der Immunhistochemie. Zu diesem Zweck werden zwei Proben in der kardiologisch-immunologischen Abteilung des Universitätsklinikums Marburg gemäß den Empfehlungen immunhistochemisch mit spezifischen Antikörper für verschiedene Leukozytenpopulationen gefärbt, um entzündliche Infiltrate im Herzmuskel nachweisen zu können. Der Grenzwert für den Nachweis einer Entzündung beträgt mehr als 14 CD3<sup>+</sup> bzw. CD45<sup>+</sup> Lymphozyten/mm<sup>2</sup> Gewebe (Maisch et al. 2000, Feeley et al. 2000). Entzündliche Infiltrate mit sieben bis vierzehn Lymphozyten/mm<sup>2</sup> Gewebe werden als Borderline-Myokarditis gewertet. Da neben einer Entzündung im Myokard lichtmikroskopisch auch das Vorliegen von Kardiomyopathien aufgrund von

Systemerkrankungen wie einer Amyloidose, einer Sarkoidose oder einer Hämochromatose beurteilt werden kann, erfolgt bei zwei Proben eine konventionelle lichtmikroskopische Untersuchung. Dazu wird je eine Formalin-fixierte Gewebeprobe zwei ausgewiesenen Pathologen (Professor U. Baantrup, Universitätsklinik Aarhus und Professor R. Moll, Abteilung für Pathologie der Universitätsklinik Marburg) zu diesem Zweck zur Verfügung gestellt.

## 2.3 Klinische Daten

Die Daten wurden retrospektiv aus folgenden Quellen zusammengetragen:

### 1. CARDAS® Version 2.5

In dieser Datenbank sind alle echokardiografischen Untersuchungen der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Marburg gespeichert. Für jeden Patienten werden die Parameter EF, FS, LVEDD, IVSd, IVSs und die Größe des PE nach Horowitz bestimmt.

### 2. Herzkatheterprotokolle

Aus den Protokollen der Herzkatheteruntersuchungen werden allgemeine klinische Angaben wie Größe, Gewicht, Herzfrequenz und die Parameter NYHA-Stadium und EF ausgewertet.

### 3. Biopsiekartei des kardiologisch-immunologischen Labors

In dieser Kartei befinden sich die Ergebnisse der molekularen, histologischen, serologischen und immunhistochemischen Untersuchungen des kardiologisch-immunologischen Labors der Universitätsklinik Marburg.

### 4. Orbis® Version 5.0

Aus der allgemeinen Patienten-Datenbank des Universitätsklinikums (Orbis) wurde für jeden Patienten geprüft, ob und welche spezifische Therapie (antiviral bzw. antientzündlich) durchgeführt wurde. Dabei wurden weitere Daten miterfasst: Ob bei dem Patienten ein Cardio-MRT durchgeführt, ein Herzschrittmacher oder ein kardiales Resynchronisationstherapie- (CRT) System implantiert wurde und ob beim Patient eine absolute Arrhythmie vorliegt.

Aus diesen Datenquellen werden folgende Parameter verwendet, um für die Patienten klinische Diagnosen stellen und dann einzelne Patientengruppen miteinander vergleichen zu können.

**i. Klinische Daten:**

- NYHA-Klassifikation (Hoppe et al. 2008)

Stadium	Beschwerden
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

**Tabelle 1:** NYHA-Klassifikation**ii. Echokardiografisch erhobene Parameter:**

- EF: Anteil des endsystolischen Volumens der linken Herzkammer, der pro Herzschlag ausgeworfen wird (in %)
- LVEDD: Innendurchmesser des linken Ventrikels am Ende der Diastole (in mm)
- IVSd: Dicke der Septumwand in der Diastole (in mm)
- IVSs: Dicke der Septumwand in der Systole (in mm)
- LVEDS: Innendurchmesser des linken Ventrikels am Ende der Systole (in mm)
- PE-Einteilung: Klassifikation des Perikardergusses nach Horowitz et al. (1974)

Typ A	Kein Erguss
Typ B	Feuchtes Perikard
Typ C	Kleiner Erguss
Typ D	Klassischer Erguss
Typ E	Perikarderguss in Organisation
Typ F	Erguss organisiert

**Tabelle 2:** Einteilung der Perikardergüsse nach Horowitz

**iii. Herzkatheter-Daten:**

- Body-Mass-Index (BMI):

$$= \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße [m]}^2$$

- Fractional Shortening (FS): Maß für die Kontraktilität des linksventrikulären Myokards

$$= \left[ \frac{LVEDD - LVESD}{LVEDD} \right] * 100\%$$

- Henry-Index: Normwert des enddiastolischen linksventrikulären Volumens in Abhängigkeit von Körperoberfläche (BSA) und Alter (Henry et al. 1980)

$$= \left( 45,3 * BSA^{\frac{1}{3}} \right) - (0,03 * \text{Alter}) - 7,2$$

- Herzfrequenz (HF): Anzahl der Herzschläge pro Minute
- EF: Anteil des Blutvolumens des linken Ventrikels, der pro Herzschlag ausgeworfen wird (in %)

**iv. Berechnete Größen:**

- Septumdickenzunahme: Maß für die Kontraktilität des Ventrikelseptums:

$$= IVSs - IVSd \text{ (mm)}$$

Für die Patienten, bei denen echokardiografische Untersuchungen im Follow-up (FU) durchgeführt worden sind, wurden die Ergebnisse dieser Untersuchungen für die Parameter Ejektionsfraktion (EF) und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) erfasst und in die folgenden zeitlichen Kategorien eingeordnet:

<b>T<sub>0</sub></b>	<b>T<sub>1</sub></b>	<b>T<sub>2</sub></b>	<b>T<sub>3</sub></b>	<b>T<sub>4</sub></b>	<b>T<sub>5</sub></b>	<b>T<sub>6</sub></b>	<b>T<sub>7</sub></b>	<b>T<sub>max</sub></b>
Zeitpunkt der EMB	1-3 Monate nach EMB	4-6 Monate nach EMB	7-12 Monate nach EMB	13-24 Monate nach EMB	25-36 Monate nach EMB	37-48 Monate nach EMB	>48 Monate nach EMB	Die letzte verfügbare FU-Untersuchung des Patienten

**Tabelle 3:** Einteilung der FU-Untersuchungen in verschiedene Zeiträume

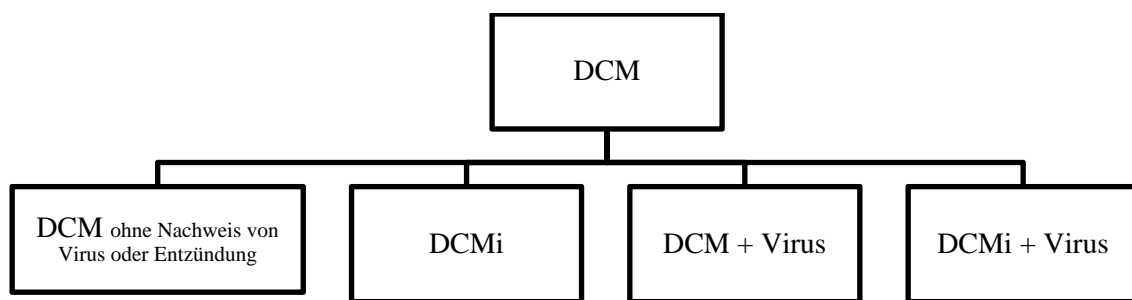
## 2.4 Diagnosen

Entsprechend der oben definierten Kriterien werden die echokardiografischen Daten genutzt, um für die Patienten klinische Diagnosen zu stellen.

### 2.4.1 Klinische Diagnosen

#### DCM (Dilatative Kardiomyopathie):

Eine dilatative Kardiomyopathie wird den ESC-Leitlinien (Elliott et al. 2008) entsprechend diagnostiziert, wenn die Patienten eine linksventrikuläre Dilatation (LVEDD größer als 117% des Henry-Indexes) und eine systolische Funktionseinschränkung ( $EF < 50\%$ ) aufwiesen. Weiterhin werden die Ergebnisse, die sich aus der Aufarbeitung der Herzmuskelbiopsien ergeben haben, genutzt, um die Patienten mit DCM in vier verschiedene, ätiologisch definierte Gruppen einzuteilen:



**Abbildung 4:** Aufteilung der Patienten mit DCM nach nachgewiesener Ätiologie

#### HCM (Hypertrophe Kardiomyopathie):

Nach den ESC-Leitlinien (Elliott et al. 2008) ist eine HCM morphologisch durch das Vorkommen einer verdickten Herzmuskelwand ohne Druck- bzw. Volumenbelastung durch extramyokardiale Ursachen (arterielle Hypertonie, Mitralinsuffizienz, Aortenstenose) definiert, die eine entsprechende Hypertrophie erklären würden. Dabei wird eine Dicke des Interventrikularseptums von über 15 mm als hypertroph gewertet.

#### Perikarditis:

Bei einer Reihe von Patienten wurde die Diagnose einer Perikarditis aufgrund des echokardiografischen Nachweises eines Perikardergusses gestellt. Bei diesen Patienten wurden im stationären Verlauf eine Perikardpunktion und eine Perikardbiopsie durchgeführt.

### **2.4.2 Diagnosen nach Auswertung der EMB**

Nach Auswertung der Endomyokardbiopsie kann für den Anteil der Patienten, bei denen in der Echokardiografie nicht die Kriterien einer Kardiomyopathie erfüllt sind, abhängig vom Ergebnis der molekularbiologischen und immunhistochemischen Analyse, eine ätiologisch orientierte Diagnose gestellt werden.

#### Virale Herzmuskelerkrankung:

Die Diagnose einer viralen Herzmuskelerkrankung wird dann gestellt, wenn im Myokard Virusgenom nachgewiesen werden kann und wenn die Kriterien einer DCM nicht erfüllt sind.

#### Myokarditis:

Bei Nachweis immunhistochemischer Kennzeichen einer Herzmuskelentzündung bei nicht-wegweisendem Echokardiografie-Befund wird die Diagnose einer Myokarditis gestellt.

#### Perimyokarditis:

Sofern sich in der Echokardiografie Anzeichen einer Perikarditis mit Perikarderguss gezeigt haben und in der Aufarbeitung der Endomyokardbiopsie der Nachweis einer Entzündungsreaktion gelang, so ist die Diagnose einer Perimyokarditis gesichert.

#### Kardiomyopathie anderer Genese:

Die kardiale Affektion bei systemischen Erkrankungen wie der Sarkoidose und der Amyloidose kann ebenfalls histologisch beurteilt und gesichert werden. Diese Patienten werden zu der Diagnosegruppe der Kardiomyopathie aufgrund einer Systemerkrankung zusammengefasst.

## **2.5 Spezifische Therapien**

Für jeden der 1.710 Patienten wurde in der kliniksinternen Datenbank Orbis und den verfügbaren stationären und ambulanten Arztbriefen geprüft, ob eine entsprechende antivirale bzw. antientzündliche Therapie durchgeführt wurde.

### **2.5.1 Antivirale Therapie**

Bei Patienten mit Nachweis von Virusgenom im Myokard besteht eine Therapieoption in der Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) in Form des Medikaments Pentaglobin® der Firma Biotest Pharma. Das Präparat besteht aus gepoolten Immunglobulinen gesunder Plasmaspender und wird stationär intravenös an Tag eins



und Tag drei der Therapie verabreicht. Die Dosierung beträgt in der Regel 15g IVIG/Infusion.

Eine weitere antivirale Therapie besteht aus der Gabe von Interferonen. Obwohl verschiedene Präparate in unterschiedlicher Dosierung zur Behandlung eingesetzt worden sind, werden diese aufgrund der geringen Anzahl von behandelten Patienten zwecks einer besseren statistischen Auswertbarkeit zusammengefasst.

### **2.5.2 Antiinflammatorische Therapie**

Für Patienten mit nachgewiesener Herzmuskelentzündung besteht die Möglichkeit einer antiinflammatorischen Therapie, die die Entzündung terminieren soll. Dazu stehen zwei verschiedene Medikamente zur Verfügung: Glukokortikoide, die mit 1mg/kg Körpergewicht und Azathioprin, welches mit 2mg/kg Körpergewicht dosiert werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen werden in der vorliegenden Arbeit alle Therapien mit diesen Medikamenten zusammengefasst als „Immunsuppression“.

Auch eine Therapie mit IVIGs wird zur Immunmodulation bei Patienten mit nachgewiesener Entzündung im Myokard ebenfalls in Dosierung 15g/Tag an Tag eins und Tag drei der Behandlung eingesetzt.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die Daten wurden mithilfe des Computerprogramms Excel 2007 von Microsoft© anonymisiert verwaltet, analysiert und grafisch verarbeitet. Diese Arbeit erfolgte an einem Rechner der Abteilung Kardiologie im universitätseigenen Intranet gemäß den Datenschutzrichtlinien.

Die deskriptive Auswertung umfasst die Kalkulation der Lageparameter Median und Mittelwert sowie des Streuungsmaßes Standardabweichung (SD). Bei der Angabe von Mittelwerten in Tabellen wird die Standardabweichung mit dem Symbol  $\pm$  angegeben. Die Prüfung, ob zwischen zwei Gruppen Unterschiede vorliegen, erfolgt je nach Merkmalsausprägung mithilfe verschiedener statistischer Verfahren. Für kardinalskalierte Daten wird der zweiseitige Student'sche t-Test mit der Annahme der gleichen Varianz in den unterschiedlichen Gruppen je nach Fragestellung für verbundene oder unverbundene Stichproben eingesetzt. Zur Berechnung der Häufigkeitsverteilung von dichotomen Merkmalen wird der  $\chi^2$ -Test oder Fishers' exakter Test verwendet. Für beide statistischen Testverfahren wird das 95%-

Signifikanzniveau als Standard definiert und das Ergebnis der Testverfahren anhand des probability-value (p-Wert) angegeben, wobei ein p-Wert kleiner als 0,05 als statistisch signifikant gewertet wird. In Fällen, bei denen mehrere Vergleiche zwischen zwei Gruppen durchgeführt werden, wird das Signifikanzniveau mithilfe der Bonferroni-Adjustierung an die Zahl der Tests angepasst. Als weiteres Maß wird das Relative Risiko mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt mit Angabe des Standardfehlers, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht jede Abbildung die Angabe des Standardfehlers enthält<sup>1</sup>.

Professor Dr. K. Strauch aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg hat die statistische Auswertung beratend unterstützt.

---

<sup>1</sup> Auf Anfrage können auch diese Grafiken mit Standardfehler dargestellt werden.

## 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Datenauswertung in vier Abschnitte gegliedert präsentiert. Zunächst wird in Kapitel 3.1 die Gesamtgruppe aller 1.710 Patienten, deren klinische und hämodynamische Charakteristika, die Häufigkeit der einzelnen Diagnosen sowie deren jährliche Verteilung dargestellt. Kapitel 3.2 beschreibt die echokardiografisch dokumentierten Langzeitverläufe der Patienten mit klinischem Verdacht auf Kardiomyopathie. Dabei wird die Prognose für Patienten mit DCM unterschiedlicher Ätiologie (DCM ohne Virusgenom- oder Entzündungsnachweis, DCMi, DCM und Virusgenomnachweis, DCMi und Virusgenomnachweis) zunächst für jede Gruppe einzeln und anschließend im Vergleich analysiert und dargestellt. Darauf folgend wird der Einfluss der kausalen antiviralen bzw. antientzündlichen Therapie auf den Krankheitsverlauf geprüft. Die Analyse der 193 Patienten, bei denen im FU eine weitere Endomyokardbiopsie entnommen wurde, erfolgt in Kapitel 3.3. Auf Basis dieser Daten werden zwei Fragestellungen bearbeitet: Zum einen wird der Erfolg einer spezifisch antiviralen bzw. antientzündlichen Therapie geprüft. Zum anderen wird untersucht, inwiefern die Persistenz oder Elimination der ätiologischen Ursache (Virus bzw. Entzündung) eine prognostische Bedeutung für die Patienten hat. In Kapitel 3.4 werden die 293 Patienten betrachtet, bei denen zum gleichen Zeitpunkt sowohl links- als auch rechtsventrikulär Biopsien entnommen wurden. Zu diesem Zweck werden die Ergebnisse der molekularbiologischen und lichtmikroskopischen Auswertung der Proben aus den beiden Ventrikeln hinsichtlich ihrer diagnostischen und prognostischen Wertigkeit miteinander verglichen. Abschließend werden in Kapitel 3.5 die in Kapitel 1.8 formulierten Fragen zusammenfassend beantwortet.

### 3.1 Charakteristik der Gesamtgruppe

#### 3.1.1 Klinische und echokardiografische Befunde

Die klinischen und kardialen Parameter der Gesamtgruppe der 1.710 Patienten sind in Tabelle 4 aufgeführt. Dort ist zu erkennen, dass- abgesehen von einem Ungleichgewicht im betroffenen Geschlecht (2/3 Männer zu 1/3 Frauen)- mit einem Altersdurchschnitt von 51 Jahren und einem mittleren BMI von 26,5 (SD 4,5; Median 28) keine besonderen epidemiologischen Auffälligkeiten nachzuweisen sind. Dagegen sind die Parameter der kardialen Funktion mit einer mittleren EF von 45,2% (SD 15,4; Median

50) bei einem durchschnittlichem LVEDD von 55,7mm (SD 10,5; Median 55) als grenzwertig eingeschränkt zu werten.

Anzahl Patienten	1.710
Anzahl Frauen (%) / Männer (%)	564 (33,0%) / 1.146 (67,0%)
Mittleres Alter (Jahre)	51 ± 15
Mittlerer BMI	26,5 ± 4,5
Mittleres NYHA-Stadium	2,1 ± 1,1
NYHA-Klassifikation 1 / 2 / 3 / 4 / k. A.	361 / 554 / 572 / 87 / 136
Horowitz A / B / C / D / E / F / k. A.	1.185 / 176 / 176 / 113 / 4 / 18 / 38
Mittlere EF in Echokardiografie (%)	45,2 ± 15,4
Mittlere FS (%)	27,8 ± 11,7
Mittlerer LVEDD (mm)	55,7 ± 10,5
Mittleres IVS diastolisch (mm)	11,3 ± 2,5
Mittleres IVS systolisch (mm)	14,2 ± 3,3
Anzahl Entzündungsnachweise	334 (19,5%)
Anzahl Virusgenomnachweise	469* (27,5%)

\*Verteilung der Viren: 420 B19V (89,5%), 30 EBV (6,4%), 28 HHV-6 (6,0%), 6 Coxsackieviren (1,2%), 6 CMV (1,2%), 3 Hepatitis C (0,6%). Bei 24 Patienten bestehen Mischinfektionen mit mehreren Viren (5,1%)

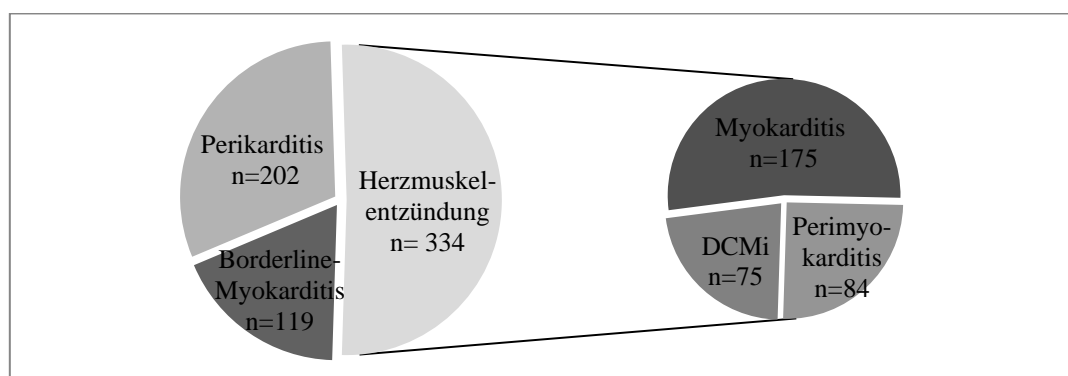
#### **Tabelle 4:** Charakteristika der Gesamtgruppe

Entsprechend der in Kapitel 2 definierten echokardiografischen Kriterien werden 845 Patienten (49,4% aller Patienten) mit Kardiomyopathie diagnostiziert. Dabei stellt die DCM mit 603 Patienten (35,3%) die mit großem Abstand häufigste klinische Diagnose dar, gefolgt von der Perikarditis (203 Patienten, 11,9%) und der HCM (39 Patienten, 2,3%). Jedoch verbleiben 865 Patienten (50,6%), bei denen mithilfe der nichtinvasiven Untersuchungsmethoden keine Ursache für die kardiale Symptomatik gesichert werden kann, sodass weitere, invasive Diagnostik mittels EMB erforderlich ist.

#### **3.1.2 Ergebnisse der EMB**

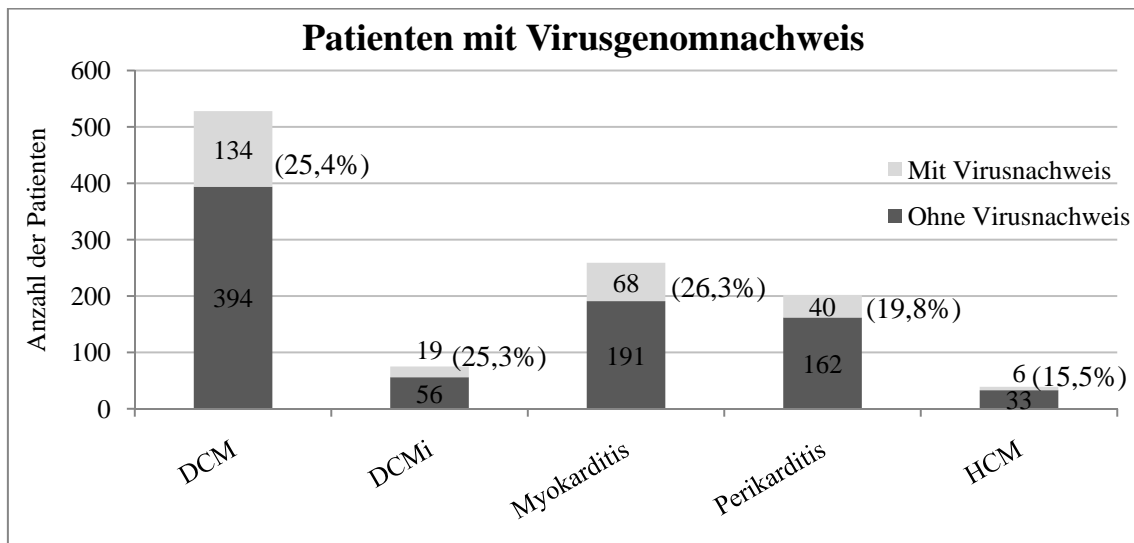
Durch lichtmikroskopische und immunhistochemische Auswertung der Biopsien der 1.710 Patienten kann bei 334 Patienten (19,5% aller Patienten) eine Entzündung im

Myokard nachgewiesen werden. Hinsichtlich ihrer klinischen Präsentation (vgl. Abbildung 5) können diese 334 Patienten in 75 Patienten (22,5%) mit einer DCMi und 259 Patienten (77,5%) mit Myokarditis bei noch erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfunktion aufgeteilt werden. 84 (32,4%) dieser 259 Patienten mit Herzmuskelentzündung und Nachweis eines Perikardergusses bei normaler EF weisen eine Perimyokarditis auf. Bei weiteren 119 (7,0%) Patienten wurde eine geringe entzündliche Reaktion des Myokards festgestellt, die den Kriterien einer Borderline-Myokarditis entsprach.



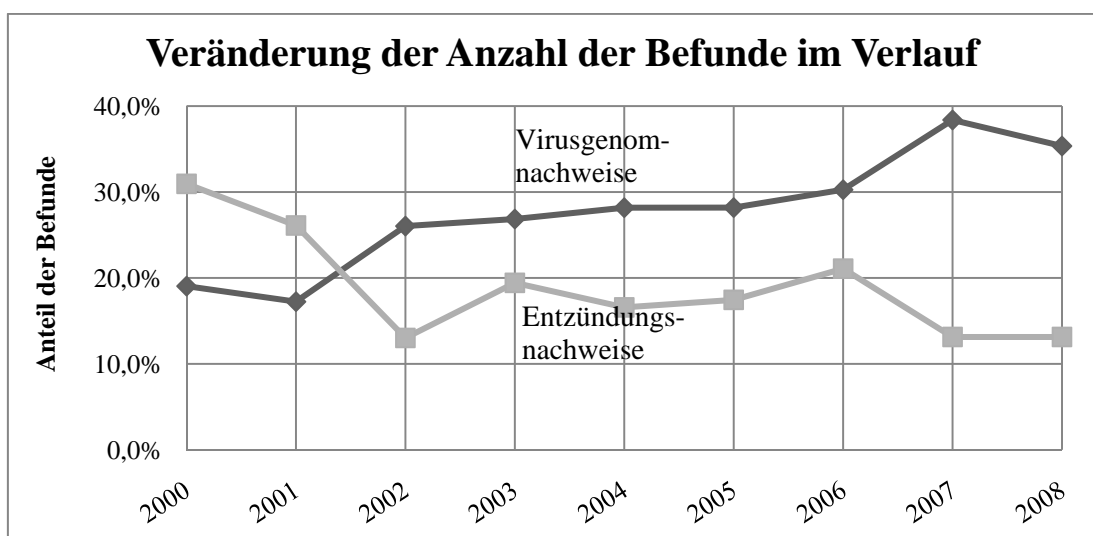
**Abbildung 5:** Absolute Häufigkeiten der entzündlichen Herzmuskelerkrankungen

Zur Identifikation einer möglichen viralen Ätiologie werden die Biopsien molekularbiologisch auf das Vorliegen von Virusgenom verschiedener kardiotoxischer Erreger untersucht. Dabei kann bei 469 Patienten (27,4% aller Patienten) Virusgenom im Myokard nachgewiesen werden. Hinsichtlich der klinischen Diagnose unterschieden sich diese Patienten wie folgt: 134 Patienten wiesen eine dilatative Kardiomyopathie (28,6% aller DCM-Patienten) auf, 19 eine DCMi mit Virusnachweis (25,3% aller DCMi-Patienten), 68 eine viral bedingte Myokarditis (26,3% aller Patienten mit Myokarditis). Bei 40 Patienten (19,8% der Patienten mit Perikarditis) konnte Virusgenom im Myokard detektiert werden (vgl. Abbildung 6). Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen dem Nachweis von Virusgenom im Myokard und einzelnen klinischen Diagnosen ( $p$ -Werte  $> 0,05$ ). Bei den 193 Patienten (41,1%) mit Nachweis von Virusgenom konnte bei noch erhaltener kardialer Pumpfunktion eine virale Herzmuskelerkrankung festgestellt werden.



**Abbildung 6:** Absolute Häufigkeit der Patienten mit verschiedenen Diagnosen sowie in Klammern der prozentuale Anteil von Patienten mit Virusnachweis

Im Folgenden werden die oben vorgestellten Befunde der Endomyokardbiopsien nach ihrer jährlichen Häufigkeit ausgewertet. Wie Abbildung 7 zeigt, besteht ein Anstieg der relativen Häufigkeit von Virusnachweisen im Herzmuskel im Verlauf der Jahre von 18,1% (Mittelwert der ersten beiden Jahre 2000 und 2001) auf 36,9% (Mittelwert der letzten beiden Jahre 2007 und 2008). Dieser Anstieg ist statistisch signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu sinkt die Häufigkeit des Nachweises einer Entzündungsreaktion im Myokard signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,001$ ) von 28,6% (Mittelwert der ersten beiden Jahre) auf 13,1% (Mittelwert der letzten beiden Jahre).



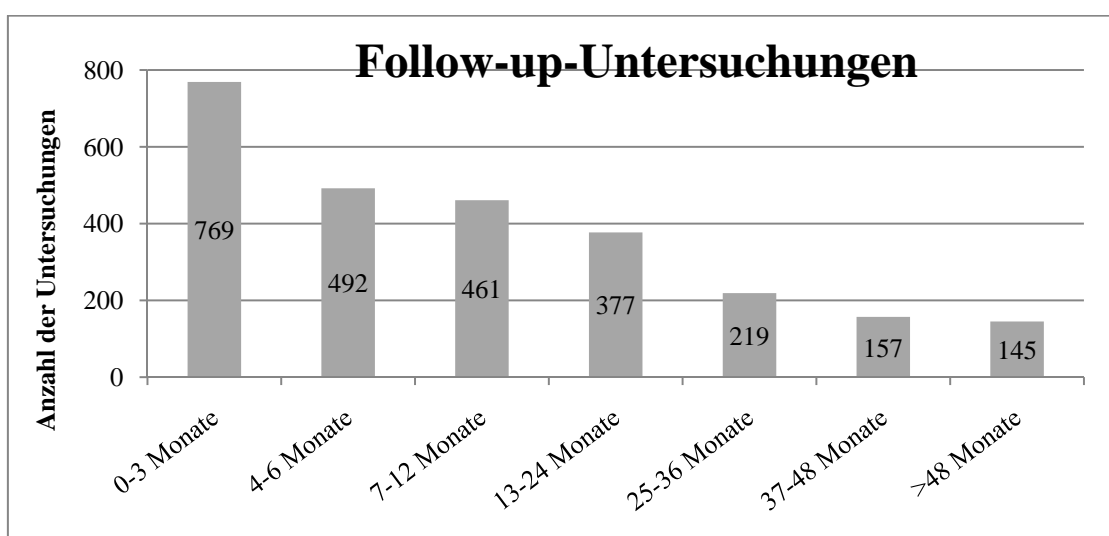
**Abbildung 7:** Veränderung der relativen Häufigkeiten der EMB-Befunde pro Jahr

Auch nach Berücksichtigung der echokardiografischen, immunhistochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen verbleibt eine Gruppe von 391 Patienten, bei denen im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Ursache für die kardiale Symptomatik festgestellt werden konnte. Inwiefern die klinische Symptomatik der Patienten durch weitere Ursachen wie Herzrhythmusstörungen, genetische Prädisposition, unbekannte Erreger, systemische Erkrankungen oder nutritiv-toxische Ursachen bedingt war, kann anhand des vorliegenden Datenmaterials nicht nachvollzogen werden.

## 3.2 Follow-up-Untersuchungen

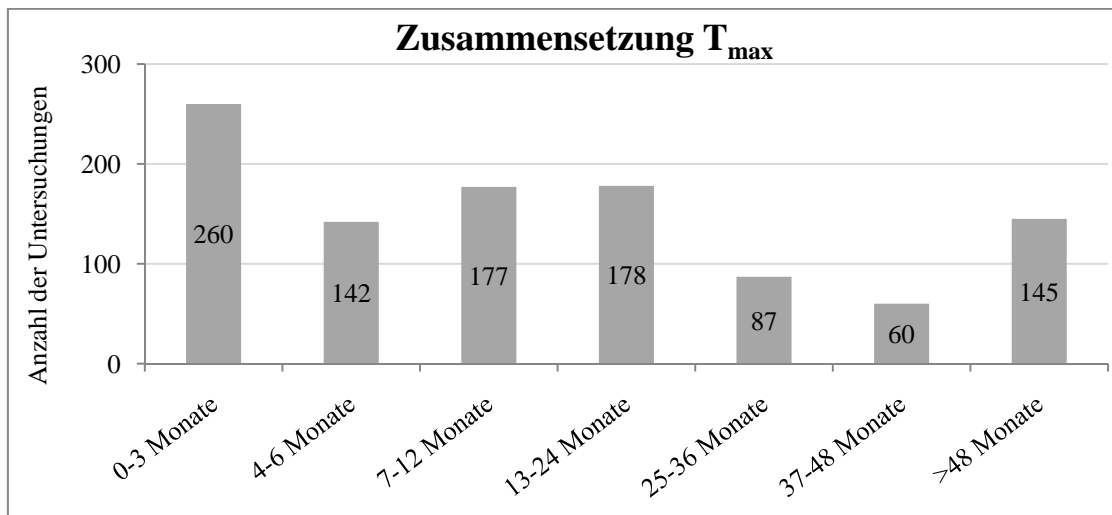
### 3.2.1 Die Gesamtgruppe aller Patienten mit Follow-up-Untersuchungen

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei den Patienten sind die kardialen Parameter EF und LVEDD im Zeitverlauf erhoben und ausgewertet worden. Insgesamt liegen für 1.049 der 1.710 Patienten (61,3%) Follow-up-Daten in Form von echokardiografischen Verlaufsuntersuchungen vor. Diese Gruppe von Patienten mit Follow-up unterscheidet sich, bezogen auf ihre hämodynamischen, klinischen und epidemiologischen Eigenschaften (vgl. Anhang, Tabelle 8), nicht signifikant von der Gesamtgruppe aller 1.710 Patienten, sodass von einer repräsentativen Auswahl ausgegangen werden kann. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten beträgt 20,6 Monate (SD 24; Median 9). Abbildung 8 zeigt die Anzahl der für verschiedene Zeiträume verfügbaren Follow-up-Untersuchungen.



**Abbildung 8:** Anzahl der FU-Untersuchungen pro Erfassungszeitraum

Da nicht für jeden Patienten in jeder Kategorie eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt wurde, wird für eine bessere Vergleichbarkeit eine weitere Kategorie,  $T_{\max}$ , konstruiert. Diese Kategorie  $T_{\max}$  enthält die Ergebnisse der Untersuchung, welche die für den jeweiligen Patienten individuell die längste Nachbeobachtungszeit darstellt. Die zeitliche Struktur dieser Kategorie ist in Abbildung 9 dargestellt.

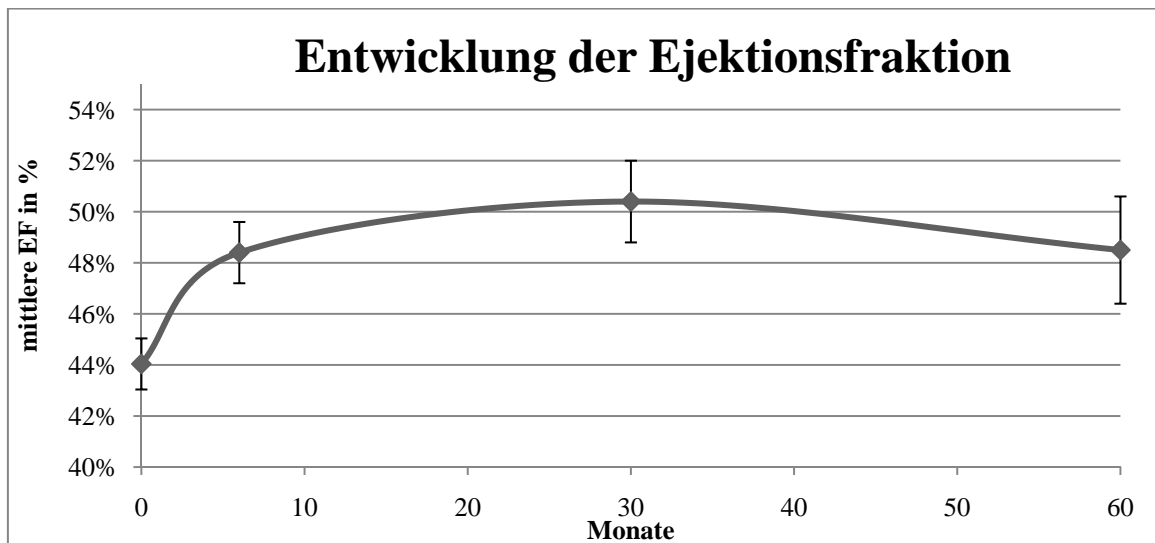


**Abbildung 9:** Dauer des längsten Follow-up-Zeitraums der einzelnen Patienten

Die quantitative Auswertung der FU-Ergebnisse der echokardiografischen Parameter EF und LVEDD wird im Folgenden durchgeführt. Dabei zeigt sich, dass sowohl die Entwicklung der mittleren EF aller Patienten als auch die Veränderung der Ventrikelgröße (LVEDD) im zeitlichen Verlauf für jeden Messzeitpunkt eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung aufweist.

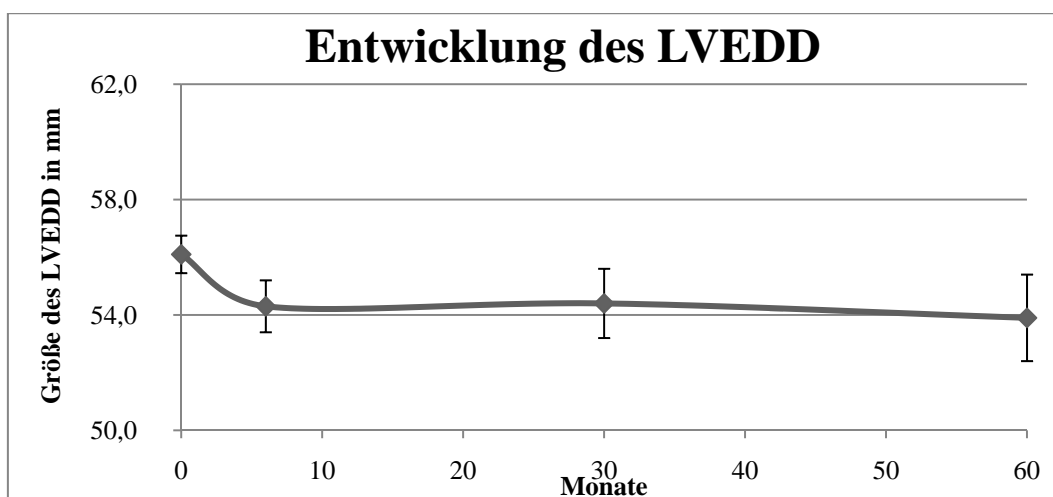
Ausgehend von einer mittleren Ejektionsfraktion der Gesamtgruppe von 44,4% (SD 15,7; Median 50) zeigen die Patienten nach sechs Monaten eine signifikante Verbesserung ihrer mittleren Pumpleistung auf 48,4% (SD 13,5; Median 50), die sich bis zu einem Maximum auf 50,4% (SD 12,75; Median 55) nach 30 Monaten fortsetzt. Auch im langfristigen Verlauf bleibt die mittlere EF der Patienten im Vergleich zum Ausgangswert signifikant verbessert, was sich nach 60 Monaten in einer mittleren EF von 48,8% (SD 12,9; Median 50) manifestiert (vgl. Abbildung 10).





**Abbildung 10:** Verlauf der mittleren EF der Gesamtgruppe im FU

Diese positive Entwicklung des Krankheitsverlaufs der Patienten lässt sich auch mithilfe des Parameters LVEDD bestätigen, der im Vergleich zum Ausgangswert zu jedem Messzeitpunkt eine statistisch signifikante Besserung aufweist ( $p\text{-Wert} < 0,005$ ). Die mittlere Größe des LVEDDs der Patienten beträgt zum Ausgangszeitpunkt 56,1mm (SD 10,7; Median 55). Im kurzfristigen Verlauf sinkt die mittlere Größe des LVEDDs nach sechs Monaten auf 54,3mm (SD 9,3; Median 53) und bis nach 60 Monaten auf eine durchschnittliche Größe von 53,9mm (SD 9,6; Median 53) (vgl. Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Entwicklung des LVEDDs der Gesamtgruppe im FU

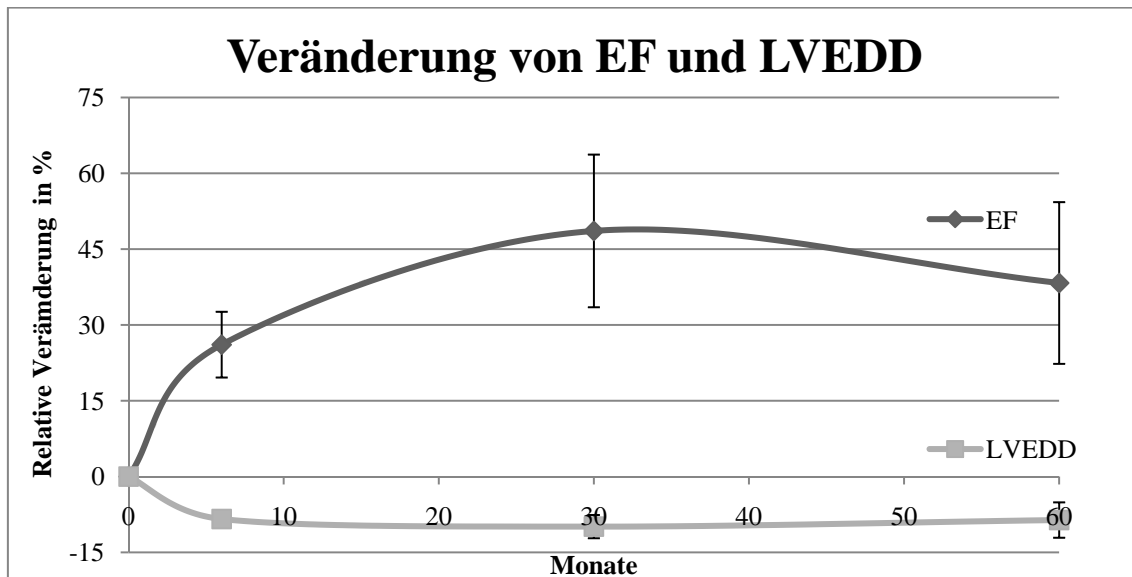
### 3.2.2 Analyse des Follow-up-Verlaufs der Patienten mit DCM

Gegenstand des folgenden Abschnittes ist eine detaillierte Analyse des Langzeitverlaufs der Erkrankung von Patienten mit DCM mithilfe echokardiografischer FU-Untersuchungen. Anschließend werden die Patienten mit DCM zu ätiologisch definierten Gruppen zusammengefasst und miteinander verglichen. Der Fokus wird deshalb auf Patienten mit DCM gelegt, da die Erkrankung mit einer Einschränkung der kardialen Ejektionsfraktion einhergeht und somit der Krankheitsverlauf auch gut mit der Entwicklung der EF gemessen werden kann. Im Gegensatz dazu besitzen Patienten mit anderen Krankheitsentitäten (wie Myokarditis, Perimyokarditis, virale Herzmuskelerkrankung) per definitionem eine annähernd normale EF und LVEDD oder wie die Patienten mit HCM oder Perikarditis in der Ausgangsmessung bereits eine durchschnittliche EF von über 50%, sodass mit den vorliegenden Daten zum Verlauf von EF und LVEDD der Progress der Erkrankung nicht sinnvoll dokumentiert werden kann.

Von den 603 Patienten mit DCM haben 413 (68,5%) eine echokardiografische Follow-up-Untersuchung in der Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Marburg erhalten und bilden damit die Grundlage für die nun folgende Analyse. Die durchschnittliche Entwicklung von EF und LVEDD der 413 Patienten mit DCM und FU-Untersuchungen zeigt zu jedem erfassten Zeitpunkt eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert  $T_0$ . Weiterhin ist in Abbildung 12 zu erkennen, dass die Ejektionsfraktion einer deutlich größeren Dynamik als der LVEDD unterliegt, sodass in den weiteren Kapiteln 3.3 und 3.4 vornehmlich die EF genutzt wird, um Unterschiede in der zeitlichen Entwicklung darzustellen.

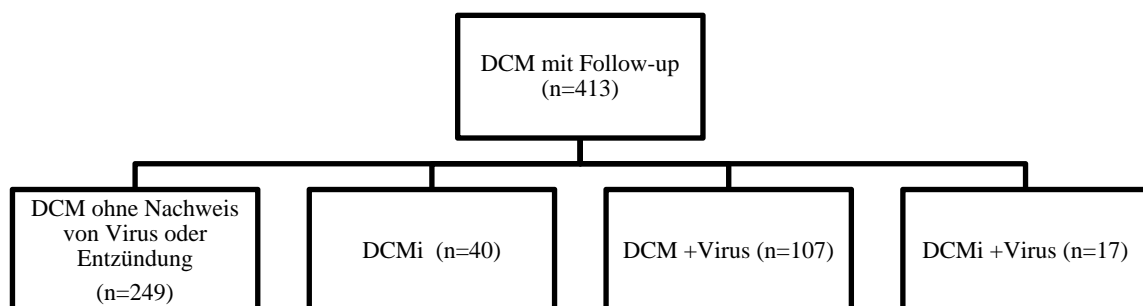
Die absolute mittlere Ejektionsfraktion der Patienten mit DCM steigt von durchschnittlich 28,2% (SD 9,2; Median 30) bis auf ein Maximum von 41,9% (SD 12,7; Median 42) 30 Monate nach der EMB, was einem relativen Anstieg von +48,6% (SD 12,3%; Median 50) entspricht. Diese signifikante Verbesserung (p-Wert < 0,001) bleibt auch im weiteren Zeitverlauf nachweisbar, da die EF der Patienten auch fünf Jahre nach der Ausgangsuntersuchung im Mittel mit 39,0% (SD 11,2; Median 41) signifikant (p-Wert < 0,001) über dem Ausgangswert liegt (vgl. Abbildung 12). Diese Verbesserung der kardialen Funktion lässt sich auch mithilfe des Parameters LVEDD nachweisen. Dabei zeigt sich eine kontinuierliche, signifikante Abnahme (p-Wert < 0,01) der Ventrikelgröße der Patienten von initial 66,2mm (SD 7,3; Median 65) über 61,7mm (SD

8,1; Median 60,5) nach sechs Monaten bis auf 61,0mm (SD 9,1; Median 60) nach 60 Monaten. Daraus kann gefolgert werden, dass der durchschnittliche Krankheitsverlauf von Patienten mit Kardiomyopathie unter leitlinienkonformer Herzinsuffizienztherapie positiv zu bewerten ist.



**Abbildung 12:** Relative Veränderung von EF und LVEDD im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung bei DCM-Patienten mit FU

In der oben analysierten Gruppe sind alle Patienten mit DCM unabhängig der zugrunde liegenden Ätiologie enthalten. Zur genaueren Analyse, ob abhängig von den verschiedenen Ursachen Unterschiede in der Prognose bestehen, werden die einzelnen Patienten aufgrund der nachgewiesenen Ätiologie zu Untergruppen zusammengefasst (vgl. Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Aufteilung der Patienten mit DCM nach der Ätiologie

In Tabelle 5 sind die klinischen Charakteristika der verschiedenen ätiologisch definierten Untergruppen der DCM-Patienten mit FU zusammengefasst. Im Vergleich der Charakteristika der vier Gruppen fällt auf, dass sie sich in nahezu allen untersuchten Parametern stark ähneln. Bezogen auf die echokardiografischen Parameter (EF, FS, LVEDD, IVSd, IVSs, Vorliegen eines PE), die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit und die klinische Präsentation (NYHA-Stadium) bestehen zwischen den verschiedenen Gruppen von Patienten mit DCM keine statistisch signifikanten Unterschiede (p-Werte > 0,05).

	<b>DCM ohne Virus oder Entzündung</b>	<b>DCMi</b>	<b>DCM und Virus</b>	<b>DCMi und Virus</b>
Anzahl	249	40	107	17
Frauen / Männer	60 / 189	8 / 32	29 / 78	3 / 14
Anteil Frauen/Männer	24,1% / 75,9%	20% / 80%	27,1% / 72,9%	17,6% / 82,4%
Mittleres Alter (Jahre)	53,8 ± 12,3	52,8 ± 12,4	44,6 ± 12,2	41,7 ± 12,4
Mittlerer BMI	27,4 ± 4,5	25,9 ± 3,9	26,6 ± 4,5	29,0 ± 4,7
NYHA-Durchschnitt	2,7 ± 0,6	3,0 ± 0,6	2,7 ± 0,7	2,7 ± 0,6
Kein PE/ PE	198 / 51	29 / 11	91 / 16	16 / 1
Anteil PE (%)	(20,5%)	(27,5%)	(15,0%)	(5,9%)
Mittlere EF (%)	27,8 ± 9,1	29,8 ± 9,6	28,8 ± 9,0	26,0 ± 10,8
Mittlere FS (%)	17,2 ± 6,5	18,5 ± 6,8	17,4 ± 6,3	17,4 ± 5,4
Mittlerer LVEDD (mm)	66,2 ± 7,2	66,3 ± 6,3	65,9 ± 7,4	67,7 ± 8,5
Mittleres IVS (mm) diastolisch	11,0 ± 2,2	10,9 ± 2,6	10,4 ± 2,0	11,0 ± 2,2
Mittleres IVS (mm) systolisch	13,0 ± 2,9	12,7 ± 2,8	12,1 ± 2,8	12,9 ± 2,6
Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit (in Monaten)	23,1 ± 24,8	24,7 ± 23,5	18,4 ± 18,2	23,1 ± 25,5

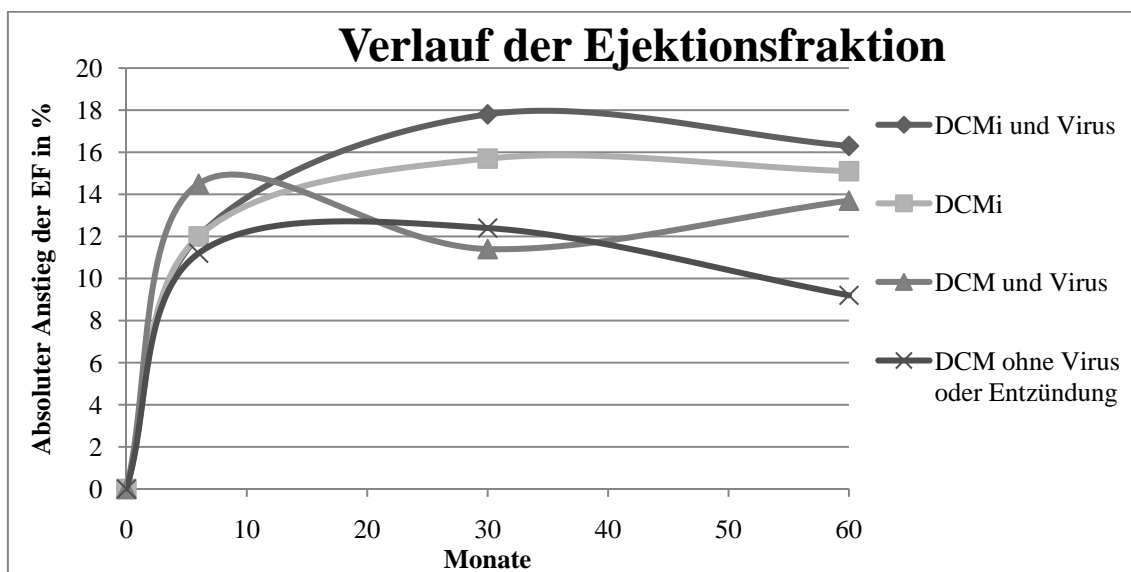
**Tabelle 5:** Klinische Charakteristika der vier Gruppen der DCM-Patienten

Das Charakteristikum, in dem sich die vier Patientengruppen signifikant voneinander unterscheiden, ist das Alter. Patienten mit DCM, bei denen weder Virusgenom noch eine Entzündung nachgewiesen werden konnte, sind mit einem Durchschnittsalter von

53,8 Jahren (SD 12,3; Median 54) auch unter Berücksichtigung der Bonferoni-Adjustierung die Gruppe mit dem signifikant ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ) höchsten Durchschnittsalter. Demgegenüber stehen die Patienten, bei denen Virusgenom in der EMB nachgewiesen werden konnte (DCM und Virusgenomnachweis mit einem Durchschnittsalter von 44,6 Jahren (SD 12,2; Median 44) bzw. DCMi und Virusgenomnachweis mit durchschnittlich 41,7 Jahren (SD 12,4; Median 43)), die ein signifikant niedrigeres Durchschnittsalter aufweisen als Patienten, bei denen kein Virusgenom im Myokard vorliegt.

### 3.2.2.1 Follow-up-Verlauf der Gruppen von Patienten mit DCM

Die echokardiografischen Verlaufskontrollen werden nun zunächst für jede der ätiologisch definierten Gruppe von Patienten mit einer DCM getrennt analysiert. Insgesamt fällt bei dieser Analyse auf, dass die für die Gesamtgruppe aller Patienten mit DCM nachgewiesene Verbesserung im Follow-up auch in jeder der vier Untergruppen nachzuweisen ist (vgl. Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Absoluter Anstieg der EF im Vergleich zum Ausgangswert bei den ätiologisch definierten Gruppen von Patienten mit DCM

Die 249 Patienten umfassende Gruppe von Patienten mit DCM ohne Virusgenom- oder Entzündungsnachweis zeigt sowohl für die EF als auch für den LVEDD eine deutliche Verbesserung ihrer kardialen Funktion, die zu jedem Zeitpunkt statistische Signifikanz erreicht ( $p$ -Wert  $< 0,005$ ). Der Mittelwert der EF dieser Patientengruppe beträgt zum

Ausgangszeitpunkt 27,8% (SD 9,1; Median 30). Die Verbesserung der Herzleistung der Patienten zeigt sich anhand eines Anstiegs der Ejektionsfraktion auf 40,6% (SD 12,8; Median 43) nach 30 Monaten und lässt sich auch bei der Untersuchung nach 60 Monaten nachweisen, wo die mittlere EF der Patienten mit 37,0% (SD 7,8; Median 38) signifikant über der eingangs gemessenen Pumpfunktion liegt. Die mittlere Größe des LVEDDs in der Ausgangsuntersuchung der Patienten beträgt 66,1mm (SD 7,1; Median 65). Auch hier lässt sich die Verbesserung der kardialen Funktion mit der Abnahme des LVEDDs auf minimal 60,5mm (SD 8,6; Median 59) nach 30 Monaten nachweisen. Der langfristige Verlauf der Erkrankung entspricht dieser Tendenz (vgl. Abbildung 17, S.42), da nach 60 Monaten die Ventrikelgröße mit 61,5mm (SD 9,2; Median 60) signifikant kleiner ist, als sie es bei der Ausgangsmessung war.

Die 40 Patienten mit inflammatorischer dilatativer Kardiomyopathie und Follow-up zeigen anhand der Parameter EF und LVEDD im Zeitverlauf ebenfalls eine signifikante Verbesserung ihrer kardialen Funktion. Ausgehend von einer mittleren Ejektionsfraktion von 29,8% (SD 9,6; Median 30) besteht eine kontinuierliche Verbesserung bis zu einem Maximum von 45,5% (SD 14,0; Median 47,5) nach 30 Monaten. Diese verbesserte kardiale Auswurfleistung bleibt den Patienten erhalten, was sich in einer mittleren EF von 44,9% (SD 12,9; Median 46) nach 60 Monaten Nachbeobachtungszeit manifestiert. Nach 60 Monaten wird das 95%-Signifikanzniveau nicht erreicht, jedoch sind lediglich sechs Messwerte verfügbar, was die Reliabilität dieser Signifikanzprüfung fraglich erscheinen lässt. Der mittlere LVEDD dieser Gruppe von Patienten mit DCMi verringert sich von einem Ausgangsniveau von 66,5mm (SD 5,9; Median 67) bis zu einem Minimum von 55,6mm (SD 6,6; Median 56) nach 60 Monaten (vgl. Abbildung 17, S.42). Diese Verbesserung des LVEDDs als Parameter der Herzfunktion ist ebenfalls statistisch signifikant.

In der 107 Patienten umfassenden Gruppe von Patienten mit DCM und Nachweis von viralem Genom beträgt der Ausgangswert der EF im Mittel 28,8% (SD 9,0; Median 30). Diese steigt während des FU signifikant auf ein Maximum von 45,4% (SD 11,2; Median 50) nach 30 Monaten und verbleibt auch nach 60 Monaten mit einer mittleren EF von 42,5% (SD 11,6; Median 45) deutlich über dem Ausgangswert. Dieser Anstieg der kardialen Ejektionsfraktion als Surrogatparameter der Prognose der Patienten zeigt zu jedem Messzeitpunkt eine signifikante Verbesserung (p-Wert < 0,001) gegenüber dem Ausgangswert. Analog dazu ist anhand des Verlaufs des LVEDDs ebenfalls eine

positiv Entwicklung der Patienten zu erkennen (vgl. Abbildung 17, S.43). Dieser sinkt vom Ausgangswert von 65,3mm (SD 7,1; Median 64) auf durchschnittlich 59,4mm (SD 8,4; Median 59,5) nach 60 Monaten. Diese Reduktion ist bis auf den Wert nach 60 Monaten ebenfalls zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant, wobei nach fünf Jahren nur eine geringe Anzahl von zehn Untersuchungen verfügbar ist.

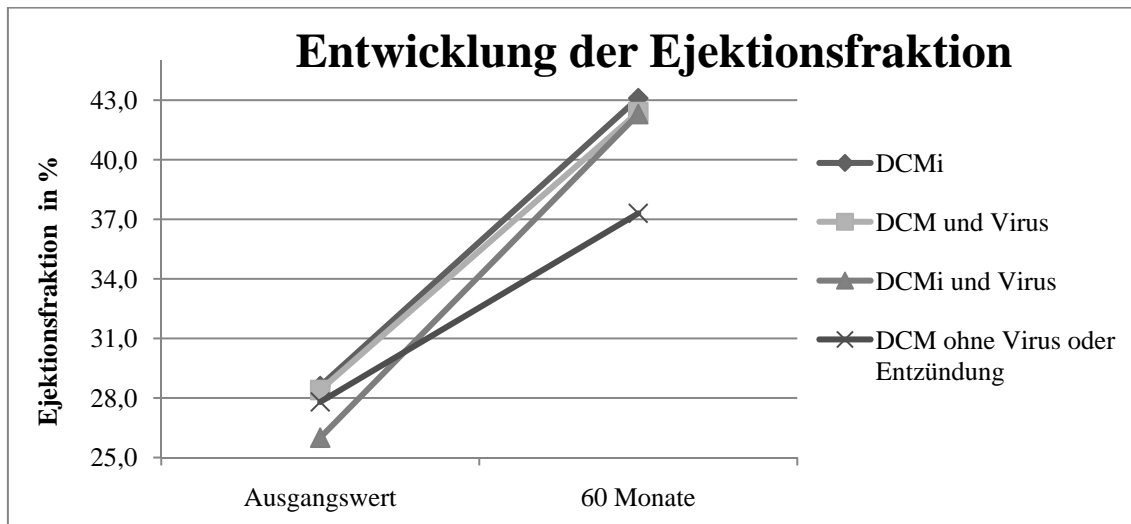
Die lediglich 17 Patienten in der Gruppe DCMi und Nachweis von Virusgenom, für die FU-Daten vorliegen, zeigen eine analoge Entwicklung der Parameter EF und LVEDD. Da wegen der kleinen Gruppengröße keine repräsentativen Follow-up-Intervalle definierbar sind, wird die Entwicklung der kardialen Leistung anhand der Veränderung zwischen Ausgangsmessung und der Kategorie  $T_{\max}$  geprüft. Ausgehend von einer mittleren EF von 26,0% (SD 10,8; Median 30) als Ausgangswert verbessert sich die Ejektionsfraktion der Patienten im Mittel auf 37,0% (SD 13,6; Median 40). Dieser Anstieg ist statistisch signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,02$ ). Bei der Ventrikelgröße der Patienten kommt es ausgehend von durchschnittlich 67,7mm (SD 8,5; Median 68) zu Beginn der Untersuchung zu einer Abnahme auf durchschnittlich 62,2mm (SD 8,2; Median 64) in der letzten Nachuntersuchung nach 60 Monaten (vgl. Abbildung 17, S.43), wobei diese Reduktion jedoch keine statistische Signifikanz ( $p\text{-Wert} > 0,05$ ) erreicht.

### **3.2.2.2 Vergleich der Follow-up-Verläufe der Gruppen von DCM-Patienten unterschiedlicher Ätiologie**

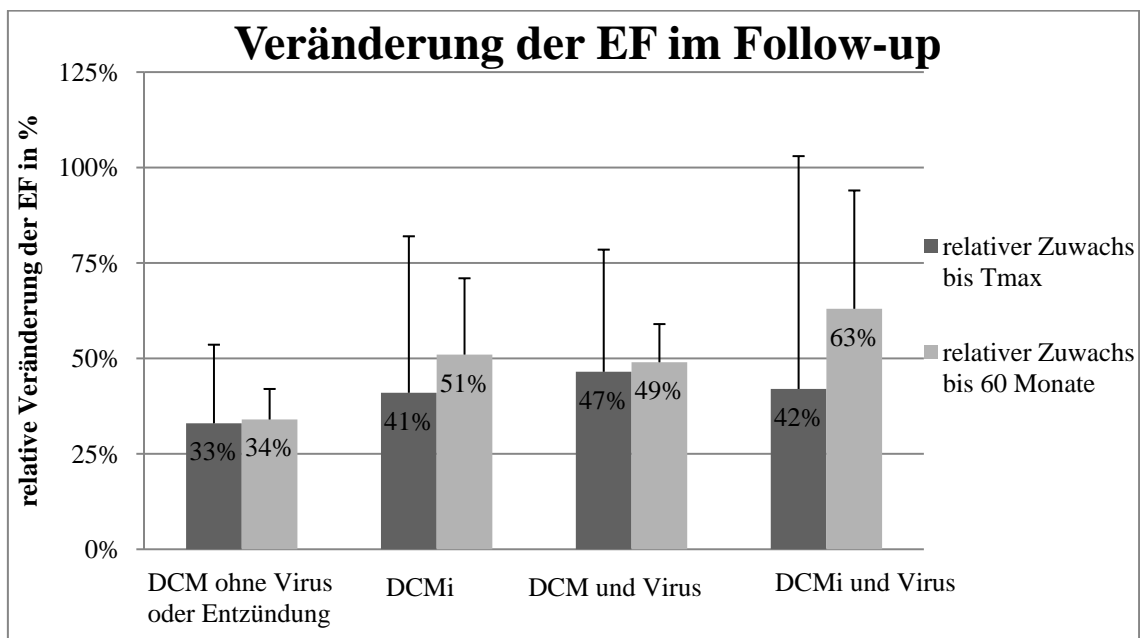
Im vorherigen Abschnitt 3.2.2.1 wird gezeigt, dass ausgehend von einer sehr ähnlichen EF bei allen vier ätiologisch definierten Untergruppen der DCM eine statistisch signifikante Verbesserung der kardialen Parameter EF und LVEDD nachzuweisen ist. Die Frage, ob sich die verschiedenen Gruppen abhängig von ihrer Ätiologie unterschiedlich entwickeln, ist Gegenstand des folgenden Abschnitts.

Ausgehend von vergleichbaren Werten der Ejektionsfraktion bestehen zwischen den verschiedenen Gruppen im kurzfristigen Verlauf bis nach 30 Monaten keine messbaren Unterschiede. Jedoch zeigt sich, dass die Gruppe von Patienten mit DCM ohne Virusgenomnachweis oder Entzündung sowohl absolut (vgl. Abbildung 15) als auch relativ betrachtet (vgl. Abbildung 16) die im Vergleich signifikant schlechteste Langzeitprognose ( $p\text{-Wert} < 0,05$ ) gegenüber den übrigen drei Gruppen aufweist. So steigt die EF als Surrogatparameter der Prognose nach 60 Monaten um absolut 9,2% (relativer Anstieg +34%), wohingegen die übrigen Gruppen folgende Werte aufweisen:

DCMi um absolut 15,1% oder relativ +51%, DCM und Virusgenomnachweis um absolut 13,7% bzw. relativ +49% sowie DCMi und Virusgenomnachweis um absolut 16,3% bzw. relativ +63%. Zwischen diesen drei letztgenannten Gruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf detektieren (vgl. Abbildungen 15, 16).



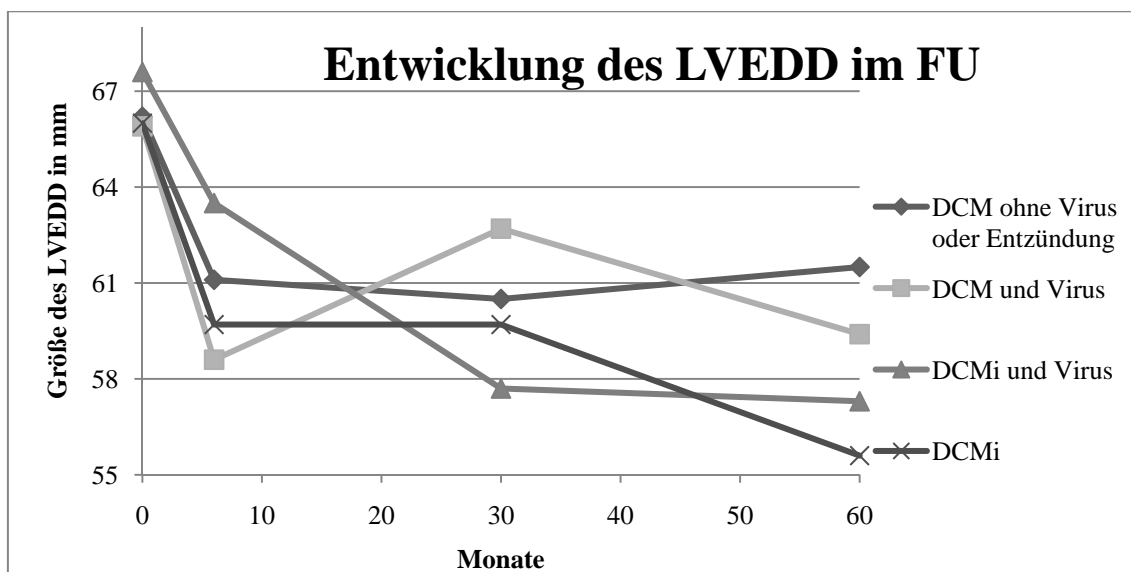
**Abbildung 15:** Veränderung der EF zwischen Ausgangswert und  $T_{\max}$  bei Patienten mit DCM unterschiedlicher Ätiologie



**Abbildung 16:** Relative Veränderung der EF im Vergleich zum Ausgangswert



Im Folgenden wird nun die Entwicklung des LVEDDs im Verlauf zwischen den vier beschriebenen Gruppen von Patienten mit DCM miteinander verglichen. Dabei zeigt sich, dass alle vier ätiologisch definierten Gruppen einen nahezu identischen LVEDD zum Ausgangszeitpunkt (zwischen 66,2mm (SD 7,6; Median 65) in der Gruppe DCM und Virusgenomnachweis bis 67,7mm (SD 8,5; Median 68) in der Gruppe DCMi und Virusgenomnachweis) aufweisen, der sich in allen Gruppen bis zur Messung nach 60 Monaten signifikant verringert. Im Vergleich deutet sich auch hier an, dass Patienten mit DCM, bei denen die Untersuchung der EMB keine pathologischen Veränderungen ergab, den schlechtesten Langzeitverlauf mit dem höchsten LVEDD aufweisen (vgl. Abbildung 17). Wie jedoch bereits gezeigt werden konnte, unterliegt die Veränderung des LVEDDs einer deutlich geringeren Dynamik, sodass die hier beobachteten Tendenzen keine statistische Signifikanz erreichen (p-Werte > 0,05).



**Abbildung 17:** LVEDD-Entwicklung der verschiedenen Gruppen von DCM-Patienten im FU

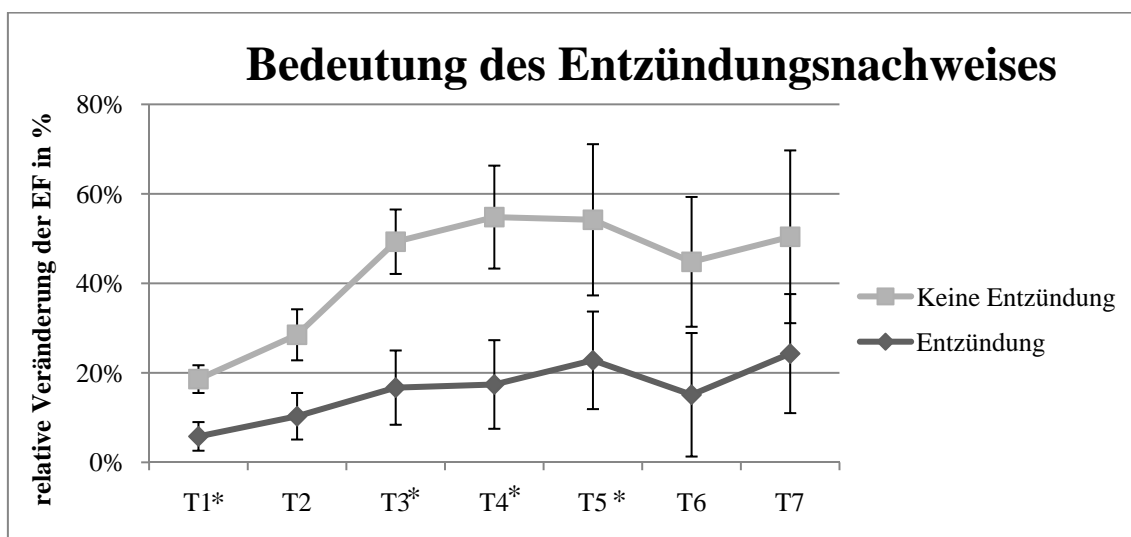
### 3.2.3 Verlauf der Erkrankung in Abhängigkeit der Ätiologie

#### 3.2.3.1 Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Entzündungsnachweis

Der folgende Abschnitt untersucht die Frage, inwiefern der bioptisch gesicherte Nachweis einer Entzündung im Myokard einen Einfluss auf den Verlauf der

Erkrankung ausübt. Dazu werden die verfügbaren FU-Untersuchungen der 226 Patienten (67,7% aller Patienten mit Entzündungsnachweis) ausgewertet, bei denen im Myokard eine Entzündung nachgewiesen werden konnte.

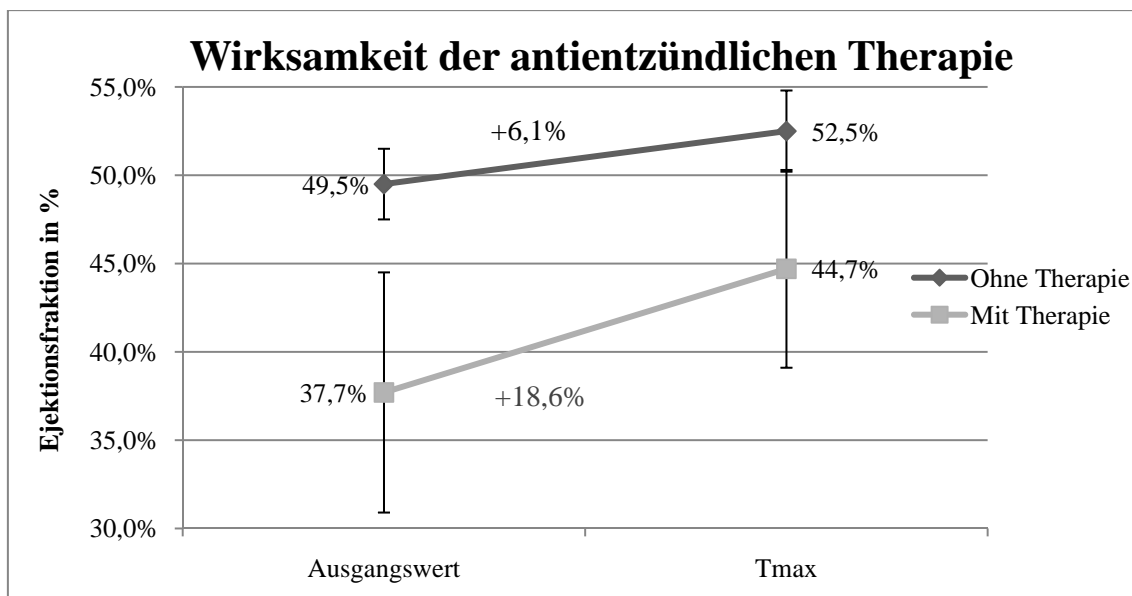
Ausgehend von einer mittleren Ejektionsfraktion von 48,6% (SD 14,2; Median 55) steigt die durchschnittliche EF der Patienten mit Entzündungsnachweis im Myokard statistisch signifikant auf ein Maximum von 54,5% (SD 9,3; Median 60) nach 30 Monaten an. Auch die langfristige Entwicklung der EF bis auf einen Wert von 51,9% (SD 10,3; Median 60) nach fünf Jahren bestätigt diesen Trend. Entsprechend dieser Verbesserung der prozentualen Auswurfleistung der Patienten sinkt auch die Größe des LVEDDs statistisch signifikant von initial 53,4mm (SD 10,1; Median 49) auf 50,0mm (SD 8,7; Median 49) nach fünf Jahren. Ein Vergleich der Gruppe von Patienten mit Entzündungsnachweis im Myokard mit einer Gruppe, deren EMB ohne Hinweis einer Pathologie ist, zeigt, dass die Gruppe mit Entzündung sowohl zu Beginn als auch zu jedem weiteren FU-Zeitpunkt eine signifikant höhere Ejektionsfraktion aufweist. Auffällig ist jedoch, dass die relative Verbesserung der EF im Verlauf in der Gruppe mit Entzündungsnachweis in den ersten zwei Jahren signifikant geringer ist (vgl. Abbildung 18), wobei nach mehr als zwei Jahren trotz geringerer absoluter und relativer Steigerung mit einer sinkenden Anzahl von FU-Untersuchungen keine Signifikanz mehr erreicht wird.



**Abbildung 18:** Relative Veränderung der EF im FU im Vergleich Entzündung- keine Entzündung  
 \*= p-Wert < 0,02

Aus dieser Beobachtung, dass der Nachweis einer Entzündung im Myokard mit einer schlechteren Entwicklung der EF einhergeht, kann geschlossen werden, dass der Nachweis einer Entzündung mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Da 18 der 226 Patienten (8,0%) mit Entzündungsnachweis im Myokard immunsuppressiv therapiert wurden, kann die Wirksamkeit der Therapie anhand der Verbesserung der kardialen Ejektionsfunktion untersucht werden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der Therapiegruppe wird die Veränderung zwischen Ausgangsmessung  $T_0$  und  $T_{\max}$  betrachtet. Zu Beginn weist die Gruppe der therapierten Patienten eine signifikant geringere EF als die Kontrollgruppe auf (vgl. Abbildung 19). Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist zu erkennen, dass die Therapiegruppe eine größere absolute (+7,0% gegenüber +3,0%) und relative Verbesserung (+18,6% gegenüber +6,1%) ihrer EF als die Kontrollgruppe aufweist. Auch wenn aufgrund der geringen Anzahl an behandelten Patienten das 95%-Signifikanzniveau nicht erreicht wird ( $p$ -Werte  $> 0,05$ ), ist bei diesen deutlichen Unterschieden zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe eine Wirksamkeit der antientzündlichen Therapie zu vermuten.



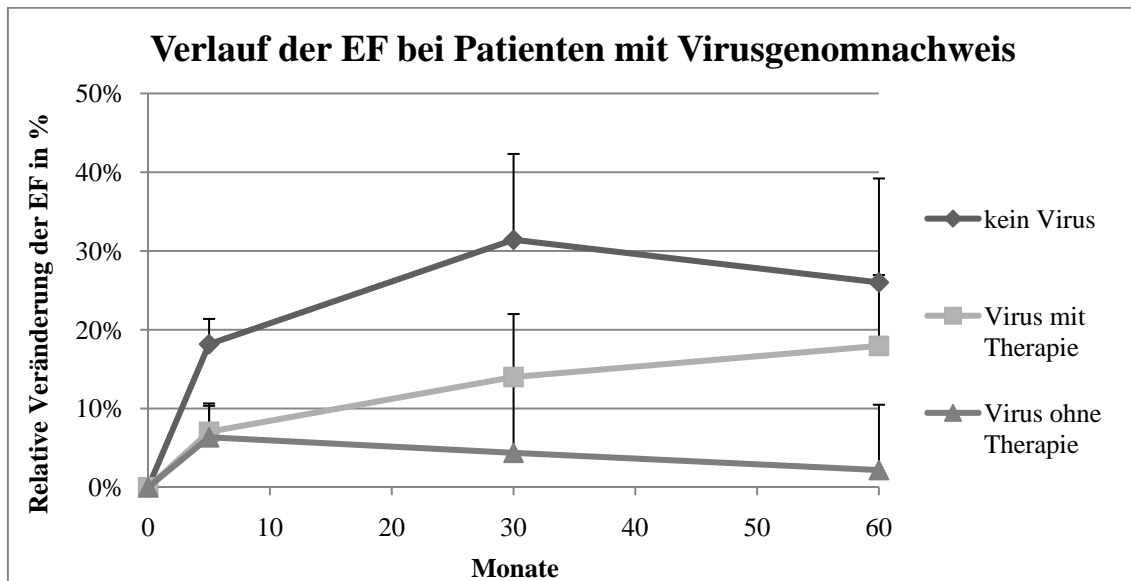
**Abbildung 19:** Entwicklung der EF bei Patienten mit Entzündungsnachweis in Abhängigkeit einer antientzündlichen Therapie

### **3.2.3.2 Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Virusgenom im Myokard**

Nach Analyse der prognostischen Bedeutung eines Entzündungsnachweises im Myokard im vorherigen Abschnitt 3.2.3.1 wird nun die prognostische Bedeutung eines Virusgenomnachweises im Myokard untersucht. Insgesamt sind für 331 Patienten mit Virusgenomnachweis (70,6% aller Patienten mit Nachweis von Virusgenom) FU-Daten verfügbar, von denen der überwiegende Teil dieser Patienten (255 Patienten, 77%) antiviral mit Pentaglobin® behandelt worden ist. Daher können nun drei Gruppen miteinander verglichen werden: Erstens die Patienten mit Virusgenomnachweis, aber ohne antivirale Therapie (76 Patienten), zweitens Patienten mit Virusgenomnachweis und antiviraler Therapie (255 Patienten) sowie ein Kontrollgruppe von Patienten, bei denen kein Virusgenom nachgewiesen werden konnte.

Die prognostische Bedeutung des Virusgenomnachweises zeigt sich darin, dass die erste Gruppe von Patienten mit Virusgenomnachweis aber ohne antivirale Therapie im Langzeitverlauf eine signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,01$ ) schlechtere Entwicklung der EF aufweisen als die dritte Gruppe von Patienten, bei denen kein Virusgenom im Myokard detektiert werden konnte (vgl. Abbildung 20). Nach 60 Monaten beträgt die relative Verbesserung der EF in der Gruppe mit Virusgenomnachweis aber ohne antivirale Behandlung +2% (SD 16; Median 0), wohingegen die Vergleichsgruppe ohne Virusnachweis mit einer relativen Verbesserung der EF von +26% (SD 42; Median 0) eine deutlich bessere Entwicklung aufweist. Somit kann geschlossen werden, dass der Nachweis von Virusgenom im Myokard langfristig eine negative prognostische Bedeutung hat.

Nun stellt sich die Frage, inwiefern eine spezielle antivirale Therapie mit Pentaglobin® den Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Virusgenomnachweis im Myokard beeinflussen kann. Dabei ist zu erkennen, dass die Gruppe der Patienten mit Virusgenomnachweis und antiviraler Therapie eine signifikant größere relative Verbesserung (+18% (SD 25; Median 4)) in der Langzeitprognose nach 42 und 60 Monaten zeigt als die Patientengruppe ohne antivirale Behandlung (+2%). Dies belegt die langfristige Wirksamkeit der antiviralen Therapie mit Pentaglobin® eindrucksvoll. Diese Wirksamkeit wird auch dadurch bestätigt, dass sich die Entwicklung der durchschnittlichen EF der Gruppe der therapierten Patienten im langfristigen Verlauf immer stärker der Gruppe der Patienten ohne Nachweis von Virusgenom annähert (vgl. Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Entwicklung der EF in Abhängigkeit einer antiviralen Therapie

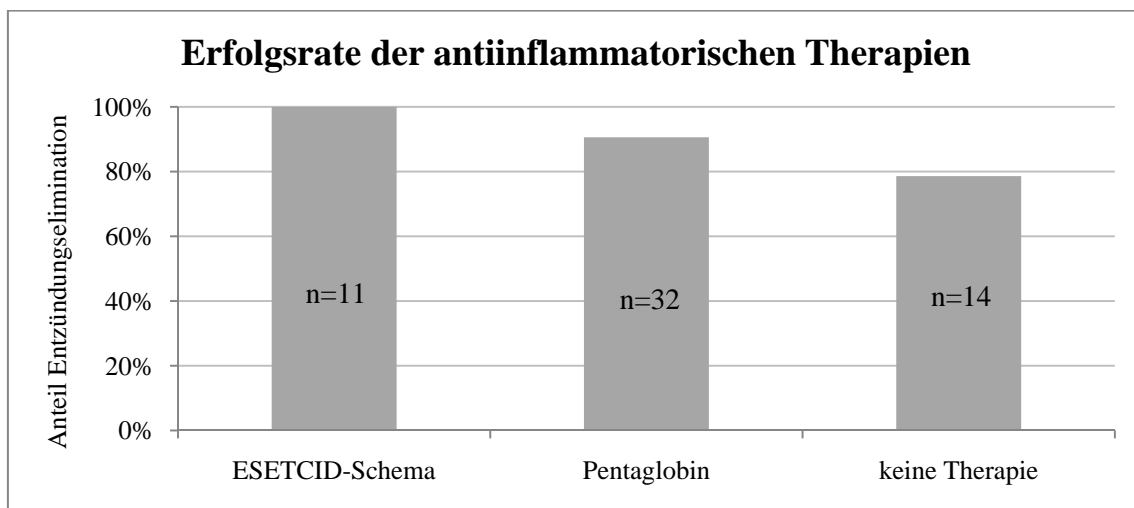
### 3.3 Auswertung der Patienten mit Rebiopsie

Für 193 Patienten liegen Verlaufsuntersuchungen in Form einer Kontrollbiopsie mit einem Mindestabstand von drei Monaten zur ersten Biopsie vor. Bezüglich der klinischen, hämodynamischen und epidemiologischen Charakteristika bestehen für diese Patientengruppe im Vergleich zu der Gesamtpopulation bis auf eine Geschlechterdifferenz mit einem signifikant niedrigeren Anteil an Männern in der Gruppe Rebiopsie (53,4% im Vergleich zu 67,4% in der Gesamtgruppe (p-Wert < 0,03)) keine weiteren signifikanten Unterschiede. In dieser Gruppe der Patienten mit Verlaufsuntersuchung liegt eine größere Rate von Patienten mit Entzündungs- 29,5% gegenüber 19,5% in der Gesamtgruppe- und Virusgenomnachweisen- 66,8% gegenüber 27,4% in der Gesamtgruppe- vor. Dies ist jedoch wenig überraschend, da im Wesentlichen nur die Patienten im Verlauf erneut untersucht werden, bei denen die erste Biopsie eine Auffälligkeit ergeben hat.

#### 3.3.1 Patienten mit Entzündung und Rebiopsie

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Ergebnisse der 57 Patienten vorgestellt, die in der ersten Biopsie eine Entzündung des Herzmuskels aufwiesen. Elf dieser 57 Patienten wurden mithilfe einer Therapie nach dem ESETCID-Schema, 14 Patienten nicht antiinflammatorisch und 32 weitere Patienten mit dem immunmodulatorischen

Medikament Pentaglobin® behandelt. Von diesen 57 Patienten kann bei 51 Patienten (89,5%) in der zweiten Biopsie keine Entzündung mehr nachgewiesen werden, wohingegen die Entzündung bei sechs Patienten (10,5%) persistierte. Bei der Analyse, inwiefern die Elimination der Entzündung aus dem Herzmuskel als Folge einer antiinflammatorischen Therapie oder spontan auftrat, fällt auf, dass alle elf Patienten, die nach der ersten Biopsie eine immunsuppressive Therapie nach dem ESETCID-Schema erhalten haben, in der Kontrollbiopsie ohne Entzündungsnachweis sind. Damit weist diese Therapie eine 100%-ige Erfolgsquote bei der Elimination der Entzündung auf. Da bei drei der 14 nicht immunsuppressiv behandelten Patienten (21,4%) die Entzündung auch in der Kontrollbiopsie nachweisbar ist, ist von einer geringeren Eliminationsrate im Vergleich zur Therapiegruppe auszugehen, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant ist. 29 von 32 Patienten mit Pentaglobintherapie (90,6%) wiesen in der Rebiopsie keine Entzündung mehr auf, womit die Rate an Entzündungseliminationen ebenfalls geringer ist (vgl. Abbildung 21) als in der Gruppe von Patienten, die nach dem ESETCID-Schema behandelt wurden. Auch wenn aufgrund der geringen Anzahl an behandelten Patienten keine Signifikanz erreicht wird, so ist unter Berücksichtigung der 100%igen Eliminationsrate durch eine Therapie entsprechend dem ESETCID-Schema von dessen Wirksamkeit auszugehen.



**Abbildung 21:** Erfolgsquote antiinflammatorischer Therapien

Die prognostische Bedeutung der Entzündungselimination verdeutlicht sich beim Vergleich mit einer Kontrollgruppe, bei denen die Entzündung im Myokard persistiert. Die Gruppe von Patienten mit Entzündungselimination weist in der Entwicklung

sowohl der echokardiografischen Parameter EF und LVEDD als auch der klinischen Symptomatik, gemessen am NYHA-Stadium, eine nichtsignifikante Verbesserung auf. Demgegenüber verschlechtern sich die kardialen Parameter EF und LVEDD der Gruppe mit Entzündungspersistenz, was sich auch anhand der Verschlechterung des mittleren NYHA-Stadiums manifestiert (vgl. Tabelle 6).

	Entzündungspersistenz (n=6)			Entzündungselimination (n=51)		
	EF	LVEDD	NYHA	EF	LVEDD	NYHA
<b>1.Biopsie</b>	39,2 ± 14,3	62,2 ± 11,3	2,1 ± 1,1	41,9 ± 16,5	58,6 ± 12,0	2,1 ± 1,2
<b>2.Biopsie</b>	37 ± 19,0	62,5 ± 16,6	2,7 ± 1,4	45,5 ± 19,0	56,1 ± 10,9	1,8 ± 0,9

**Tabelle 6:** Veränderung im Verlauf bei Patienten mit Entzündungsnachweis

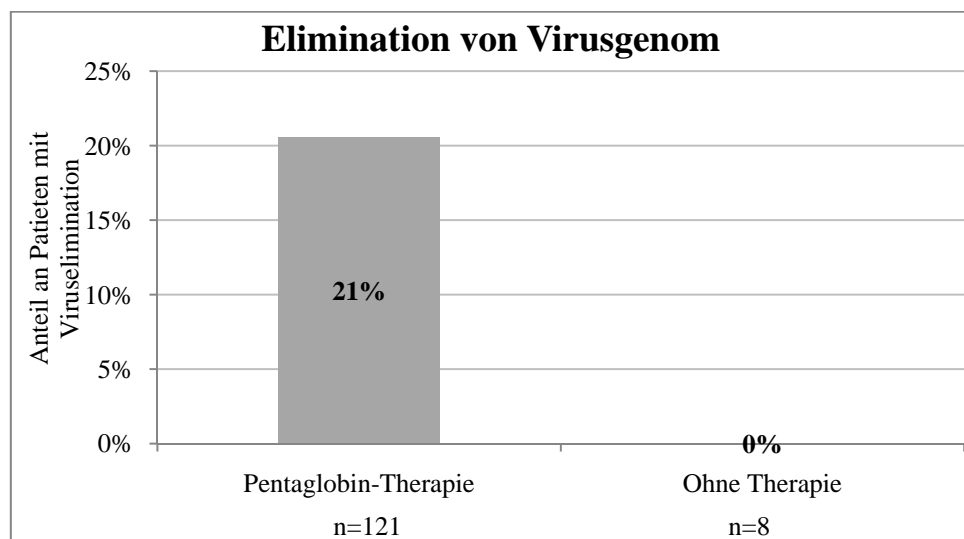
Auch im Langzeitverlauf scheinen sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich ihrer Prognose zu unterscheiden. Unter Berücksichtigung des für jeden Patienten verfügbaren längsten Follow-ups in der Kategorie  $T_{\max}$  zeigt die Gruppe mit Entzündungselimination eine relative Verbesserung der durchschnittlichen EF um 21,4% im Vergleich zur Gruppe von Patienten mit Entzündungspersistenz, die ihre mittlere Pumpfunktion nur um 15,2% steigern können. Auch bei diesem Unterschied besteht keine statistische Signifikanz, was wiederum auf die kleine Gruppe von nur sechs Patienten mit Entzündungspersistenz zurückzuführen ist. Zusammenfassend kann aufgrund dieser Ergebnisse vermutet werden, dass der Entzündungsnachweis im Myokard ein prognostisch negativer Faktor ist und dass die Elimination einer Entzündung einen messbar positiven Effekt für die Patienten bedeutet, was jedoch mithilfe größerer Stichproben zu sichern ist.

### 3.3.2 Patienten mit Virus und Rebiopsie

In diesem Abschnitt wird der mittels einer Kontrollbiopsie und folgenden echokardiografischen FU-Untersuchungen beobachtete Verlauf bei 129 Patienten mit initialem Nachweis von Virusgenom im Myokard analysiert.

In der ersten Kontrollbiopsie weisen 104 Patienten dieser 129 Patienten (80,6%) weiterhin Virusgenom auf, wohingegen bei 25 Patienten (19,4%) kein Virusgenom im Myokard mehr detektiert werden konnte. Der Effekt der antiviralen Therapie zeigt sich bei einem Vergleich zwischen den 121 Patienten, die antiviral behandelt wurden, und

den 8 Patienten, die keine spezifisch antivirale Therapie erhielten. Von 121 therapierten Patienten konnte bei 25 (20,6%) Patienten in der Kontrolluntersuchung kein Virusgenom im Myokard mehr nachgewiesen werden, wohingegen in der Kontrollgruppe keine Elimination auftrat (vgl. Abbildung 22). Dieser Unterschied in der Häufigkeit einer Virusgenomelimination ist in Fishers' exactem test jedoch nicht signifikant ( $p\text{-Wert} > 0,05$ ). Diese Eliminationsrate von mehr als 20% bestätigt sich auch in weiteren Kontrollbiopsien. Der Anteil an Patienten, die nach einer Behandlung mit Pentaglobin® in weiteren Kontrollbiopsien kein Virusgenom mehr aufwiesen, lag zwischen 18,5% in der zweiten Kontrollbiopsie und 33% in der fünften Kontrollbiopsie.



**Abbildung 22:** Relativer Anteil von Patienten mit Elimination von Virusgenom in Abhängigkeit der Therapie

Eine antivirale Therapie mit Interferonen wurde bei 14 Patienten, die zuvor nicht auf eine Behandlung mit Pentaglobin® angesprochen haben, durchgeführt. Bei zwei der 14 Patienten (14,3%) konnte das Virusgenom durch die Behandlung eliminiert werden. Damit weist die Interferontherapie eine bei nur geringer Anzahl von Patienten nichtsignifikant unterschiedliche Erfolgsquote im Vergleich zur Pentaglobin®-Therapie auf.

Die Frage, welche prognostische Bedeutung eine Viruselimination für die Patienten hat, wird nun im Folgenden beantwortet. Der Verlauf der kardialen Parameter in der Gruppe der Patienten mit Viruselimination zeigt einen positiven Verlauf für diese Patienten. Der Ausgangswert der mittleren EF der Patientengruppe beträgt 41,3% (SD 17,5; Median



40). In der Kategorie  $T_{\max}$  liegt die durchschnittliche EF der Patienten bei 49,3% (SD 12,8; Median 55), was einem relativen Anstieg von +19,4% entspricht. Auch in der Gruppe der Patienten, bei denen das Virusgenom nicht aus dem Myokard eliminiert werden konnte, lässt sich eine Verbesserung der mittleren Pumpfunktion von initial 44,9% (SD 15,2; Median 50) auf 51,6% (SD 10,6; Median 55) in der Kategorie  $T_{\max}$  nachweisen. Jedoch ist dieser relative Anstieg mit +14,9% geringer als in der Gruppe mit Viruselimination (+19,4%), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist (p-Wert > 0,05). Einen weiteren deutlichen Beleg für die Wirksamkeit der Therapie lässt sich aus der Beobachtung ableiten, dass Patienten mit Virusgenomnachweis und antiviraler Pentaglobintherapie signifikant häufiger (p-Wert < 0,005) am Ende des FU eine Verbesserung der EF aufweisen als Patienten, die nicht antiviral behandelt wurden. Das relative Risiko für Patienten mit Therapie eine Verbesserung der EF aufzuweisen, beträgt 1,17 (95%-Konfidenzintervall 1,06-1,26) (vgl. Anhang, Tabelle 9). Zusammengefasst kann in diesem Abschnitt gezeigt werden, dass zum einen der Nachweis von Virusgenom die Prognose verschlechtert und zum anderen die antivirale Therapie mit Pentaglobin® zu einer Verbesserung der Prognose der Patienten führt.

### **3.4 Vergleich von rechts- und linksventrikulären Biopsien**

Da bei 297 Patienten in der gleichen Untersuchung sowohl aus dem linken als auch aus dem rechten Ventrikel Endomyokardbiopsien entnommen wurden, lassen sich im Folgenden zwei Fragestellungen beantworten. Erstens wird untersucht, ob beide Proben die gleiche Diagnose liefern und somit eine gleiche Sensitivität aufweisen und zweitens, inwiefern eine isolierte Affektion nur eines der beiden Ventrikel oder eine beidseitig lokalisierte Pathologie zu Unterschieden in der kardialen Funktion führt. Die Gruppe der 297 Patienten, die in diesem Abschnitt betrachtet werden, weist hinsichtlich der hämodynamischen, epidemiologischen und klinischen Charakteristika gegenüber der Gesamtgruppe keine signifikanten Unterschiede auf, sodass auch hier von einer repräsentativen Auswahl ausgegangen werden kann.

### **3.4.1 Beurteilbarkeit der Biopsien**

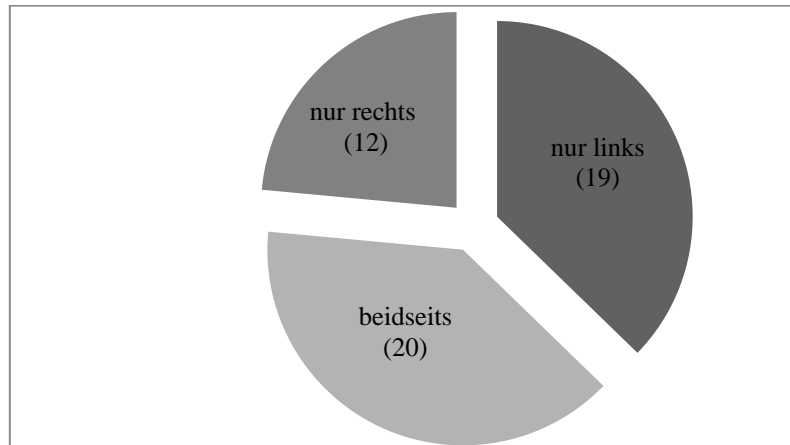
Da von jedem der 297 Patienten jeweils drei Proben aus jedem Ventrikel zur histologischen und immunhistochemischen Beurteilung entnommen wurden, liegen für jeden Ventrikel insgesamt 891 einzelne lichtmikroskopisch untersuchte Proben vor.

17 einzelne Proben (1,9%) aus dem linken Ventrikel enthielten nicht genug Gewebematerial, sodass eine ausreichende Beurteilbarkeit nicht gegeben war. Die Anzahl der nicht beurteilbaren Proben aus dem rechten Ventrikel liegt mit 105 (11,8%) signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,01$ ) höher. Somit weist die Entnahme von Myokardproben aus dem linken Ventrikel bezüglich der Beurteilbarkeit eine signifikant höhere Erfolgsquote als die Biopsien aus dem rechten Ventrikel auf.

### **3.4.2 Patienten mit Entzündungsnachweis**

Insgesamt wurde die Diagnose einer Entzündung im Myokard bei 51 (17,2%) der 297 Patienten gestellt. Bei 15 (29,4%) der Patienten mit Entzündung lag eine DCMi vor, die übrigen 36 Patienten (70,6%) wiesen bei einer normalen kardialen Auswurf Funktion das Bild einer Myokarditis auf.

Hinsichtlich der Lokalisation der Entzündung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (vgl. Abbildung 23). Die Untersuchung der EMB aus dem linken Ventrikel konnte bei 39 (76,5%) Patienten zum Nachweis einer Entzündungsreaktion in der linken Herzkammer führen. Demgegenüber erbrachte eine Untersuchung der rechtsventrikulären Biopsie bei 32 Patienten (62,7%) den Nachweis einer Entzündung, wobei bei 20 (39,2%) der 51 Patienten eine Entzündung in beiden Ventrikeln zu finden war. Inwiefern diese Ergebnisse auf Unterschieden in der Lokalisation der Entzündung oder aber einer unterschiedlichen Sensitivität der Biopsien aus den Ventrikeln beruhen, kann aufgrund einer fehlenden Referenzuntersuchung nicht beantwortet werden. Jedoch kann zumindest konstatiert werden, dass mit einer Erhöhung der Anzahl der Biopsien (sowohl links- wie rechtsventrikulär) eine Erhöhung der Sensitivität erzielt werden kann.



**Abbildung 23:** Häufigkeit des Entzündungsnachweises in der jeweiligen Herzkammer

Bisher kann postuliert werden, dass die linksventrikuläre Biopsie häufiger auswertbares Gewebematerial liefert, wohingegen sich die Anzahl der Entzündungsnachweise zwischen den beiden Ventrikeln nicht unterscheidet. Es bleibt zu klären, ob Parameter der kardialen Funktion mit der Lokalisation der Entzündung korrelieren.

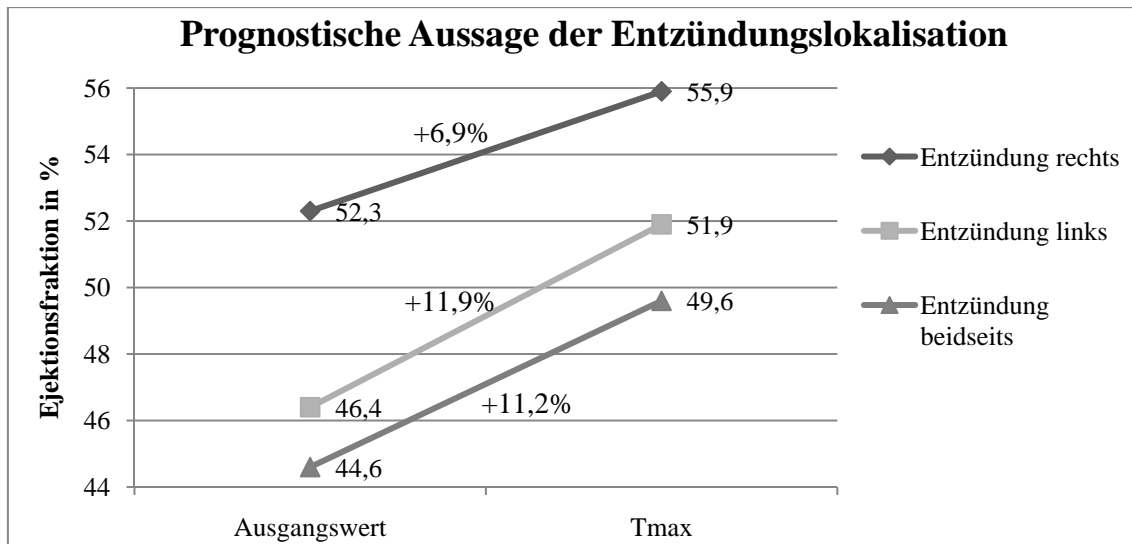
Tabelle 7 zeigt die mittleren Werte der echokardiografischen Parameter von den drei verschiedenen Patientengruppen (Entzündung nur linksventrikulär, Entzündung nur rechtsventrikulär, Entzündung in beiden Ventrikeln).

Parameter Lokalisation	EF (%)	FS (%)	LVEDD (mm)
<b>Nur links</b> (n=19)	46,4 ± 18,5	27,4 ± 12,0	56,9 ± 13,8
<b>Nur rechts</b> (n=12)	52,3 ± 10,8	30,9 ± 7,8	53,5 ± 11,8
<b>Beidseits</b> (n=20)	44,6 ± 13,6	28,1 ± 10,5	56,6 ± 13,6

**Tabelle 7:** Kardiale Parameter zum Ausgangszeitpunkt in Abhängigkeit der Entzündungslokalisation

Zu Beginn verfügen Patienten mit einer nur rechtsventrikulär lokalisierten Entzündung nichtsignifikant über die beste Pumpleistung und die beste FS; im Gegensatz dazu liegt bei Patienten mit einer Affektion beider Ventrikel die Ejektionsfraktion am niedrigsten. Auch in der weiteren Entwicklung der EF besteht diese Tendenz, dass Patienten mit nur rechtsventrikulär nachgewiesener Entzündung die beste kardiale Leistung aufweisen

(vgl. Abbildung 24). Insgesamt sind jedoch die Unterschiede bei nur wenigen verfügbaren Daten nichtsignifikant, sodass die Interpretation sehr schwierig ist.

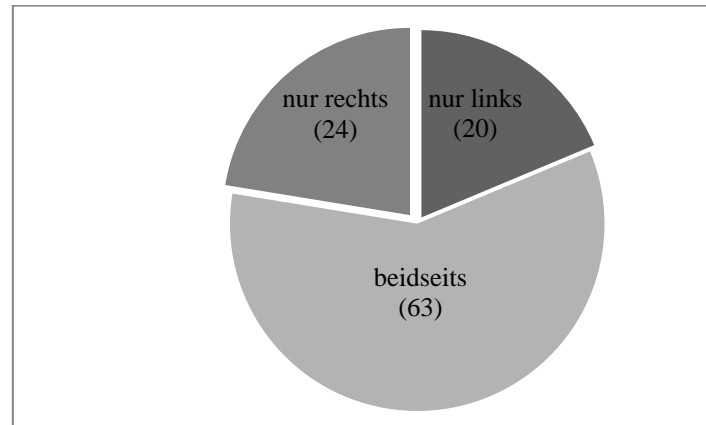


**Abbildung 24:** Entwicklung der EF bei Patienten mit Entzündung

### 3.4.3 Patienten mit Virusgenomnachweis

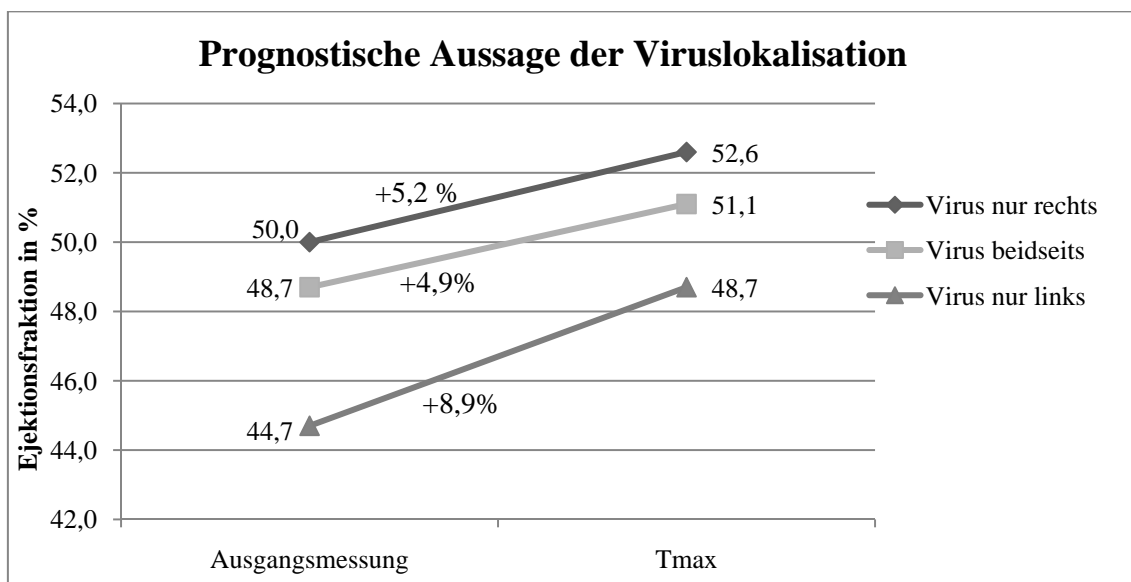
Bei 107 (36,0%) der 297 Patienten mit Entnahme von rechts- und linksventrikulärer Biopsien in der gleichen Untersuchung konnte Virusgenom im Myokard nachgewiesen werden.

Für die Mehrheit (58,9%) dieser 107 Patienten kann das Virusgenom in beiden Ventrikeln (vgl. Abbildung 25) detektiert werden, wohingegen bei 20 (18,7%) Patienten das Virusgenom nur linksventrikulär bzw. bei 24 (22,4%) Patienten nur rechtsventrikulär vorliegt. Auch für den Nachweis von Virusgenom gilt, dass eine Untersuchung von Proben beider Ventrikel die Sensitivität um knapp 20% erhöht, wobei sich analog zu den Ergebnissen aus Kapitel 3.4.2 keine signifikanten Unterschiede zwischen der rechts- und der linksventrikulären Untersuchung darstellen.



**Abbildung 25:** Häufigkeit des Virusnachweises in der jeweiligen Herzkammer

Insgesamt konnte bei 107 Patienten Virusgenom im Myokard detektiert werden. Die kardiale Leistung dieser Patienten zeigt zwischen den drei verschiedenen Gruppen - nur linksventrikulärer Virusnachweis, nur rechtsventrikulärer Virusnachweis, Virusnachweis in beiden Herzkammern - keine signifikanten Unterschiede. Dennoch bestätigt sich die Tendenz aus Kapitel 3.3.2, dass die Patientengruppe mit isolierter Affektion des rechten Ventrikels die am wenigsten beeinträchtigte Pumpfunktion zu Beginn und auch im Verlauf aufweist (vgl. Abbildung 26).



**Abbildung 26:** Verlauf der EF in Abhängigkeit der Virusgenom-Lokalisation

### 3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die EMB in der Diagnostik kardialer Erkrankungen einen hohen Stellwert besitzt, da die molekularbiologische Untersuchung 469 Patienten mit Virusgenomnachweis im Myokard (27,4%) und 334 Patienten mit Entzündungsnachweis (19,5%) identifiziert. Dabei kann im zeitlichen Verlauf eine Zunahme der Inzidenzen von Virusnachweisen sowie eine Abnahme der Inzidenzen von Entzündungsnachweisen beobachtet werden. Im Folgenden werden die in Kapitel 1.8 formulierten Fragen beantwortet:

Ad 1: Die DCM stellt mit mehr als 35% aller Patienten die häufigste Erkrankung in dem untersuchten Patientengut dar, wobei ein Großteil (68,5%) der Patienten an FU-Untersuchungen teilgenommen hat. Die Ergebnisse der echokardiografischen FU-Untersuchungen zeigen, dass für Patienten mit DCM eine positive Entwicklung der EF als Surrogatparameter der Prognose besteht, was sich in einem signifikanten Anstieg der EF von durchschnittlich 28% zu Beginn auf 39% nach fünf Jahren und einer signifikanten Abnahme des LVEDDs von 66mm auf 61mm manifestiert. Diese signifikante Verbesserung (p-Werte < 0,01) der kardialen Parameter im Krankheitsverlauf kann nach Gliederung der Patienten in ätiopathogenetisch definierte Gruppen (DCM ohne Nachweis von Virusgenom oder Entzündung, DCMi, DCM mit Virusnachweis, DCMi mit Virusnachweis) auch für jede einzelne Gruppe gezeigt werden. Jedoch unterscheiden sich die Gruppen im langfristigen Verlauf nach mehr als drei Jahren untereinander, da Patienten mit DCM ohne Nachweis von Virusgenom oder einer Entzündung im Vergleich zu den anderen Gruppen das höchste Durchschnittsalter und die signifikant (p-Wert < 0,05) schlechteste absolute und relative Entwicklung von EF und LVEDD aufweisen. Im Gegensatz dazu lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den übrigen drei Gruppen finden, die zum einen sehr ähnliche Werte für die absolute und relative Entwicklung im langfristigen Verlauf aufweisen und zum anderen für die Langzeitmessung nach fünf Jahren insgesamt nur sehr wenige FU-Daten vorliegen (6 für Patienten mit DCMi und Virusnachweis bzw. 10 für Patienten mit DCMi).

Ad 2: Die Frage nach der prognostischen Bedeutung eines Virusgenom- bzw. eines Entzündungsnachweises wird im Folgenden beantwortet. Die Arbeit bestätigt die Hypothese, dass der Nachweis von Virusgenom im Myokard eine Verschlechterung der EF als Surrogatparameter der Prognose für die Patienten bedeutet. Dies kann dadurch gezeigt werden, dass die relative Entwicklung der EF mit +2% nach fünf Jahren signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,01$ ) schlechter ist als bei Patienten, die kein Virusgenom im Myokard aufweisen und eine relative Verbesserung der EF von +26% aufweisen. Als Bestätigung dieses Befundes ist zu verstehen, dass die relative Verbesserung der EF von Patienten, bei denen in der Kontrolluntersuchung kein Virusgenom mehr detektiert werden konnte, mit +19,4% nichtsignifikant ( $p\text{-Wert} > 0,05$ ) besser ist als die Entwicklung der EF bei Patienten, bei denen das Virus im Myokard persistiert (+14,6%). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei einem Umfang von lediglich 25 Personen mit Viruselimination das Erreichen einer statistischen Signifikanz sehr schwierig ist.

Bezüglich der prognostischen Bedeutung des Entzündungsnachweises in der EMB wird gezeigt, dass Patienten mit Entzündung bei einer relativen Verbesserung ihrer EF von +18% nach zwei Jahren eine signifikant schlechtere Entwicklung ( $p\text{-Wert} < 0,05$ ) ihrer EF aufweisen als Patienten, bei denen in der EMB keine Pathologie vorliegt, da diese nach zwei Jahren eine relative Verbesserung ihrer EF von +37% aufweisen. Weiterhin zeigen Patienten, bei denen die Entzündung auch im Verlauf persistierte, tendenziell eine Verschlechterung der kardialen Funktion (Abfall der EF von 39% auf 37% bzw. geringe Zunahme des LVEDDs von 62mm auf 63mm) sowie der Symptomatik der Erkrankung (Verschlechterung des NYHA-Stadiums von 2,1 auf 2,7). Demgegenüber weisen Patienten mit Elimination der Entzündung eine nichtsignifikante Verbesserung ihrer kardialen Funktionsparameter auf (Steigerung der EF von 41,9% auf 45,5% sowie Abnahme des LVEDDs von 59mm auf 56mm), die mit einer Verbesserung des NYHA-Stadiums von 2,1 auf 1,8 verbunden ist. Insgesamt kann aus diesen Daten gefolgert werden, dass das Vorliegen einer Entzündung im Myokard eine Verschlechterung der Prognose bedeutet.

Ad 3: Nachdem die negative prognostische Bedeutung des Nachweises von Virusgenom bzw. einer Entzündung gezeigt werden konnte, stellt sich nun die Frage nach einer wirksamen kausalen Therapie. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist von einem

positiven Effekt der antiviralen Therapie mit Pentaglobin® auszugehen. Im langfristigen Verlauf zeigen Patienten mit antiviraler Therapie mit einer Besserung der EF nach 60 Monaten von +18% eine signifikant bessere Entwicklung (p-Wert < 0,05) gegenüber Patienten mit Virusgenomnachweis, die nicht antiviral behandelt wurden (relative Verbesserung der EF von +2%). Die Entwicklung der EF signalisiert, dass durch die Therapie langfristig eine Angleichung der Prognose an Patienten ohne Virusgenomnachweis (relative Verbesserung der EF von +26%; p-Wert > 0,1) erreicht werden kann. Zusätzlich zeigen die Daten, dass eine antivirale Therapie mit Pentaglobin® zu einer Virusgenom-Eliminationsrate von 21% führt, wohingegen ohne antivirale Therapie keine Spontanelimination zu beobachten ist. Des Weiteren führt eine antivirale Therapie mit Pentaglobin® zu einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit, dass eine Besserung der EF im Zeitverlauf auftritt. Aus den Daten dieser Arbeit kann demnach gefolgert werden, dass eine antivirale Therapie mit Pentaglobin® bei Patienten mit viraler Herzmuskelerkrankung die Prognose günstig beeinflussen kann.

Da insgesamt nur halb so viele Patienten mit antiinflammatorischer Therapie untersucht wurden, fallen die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit einer antiinflammatorischen Therapie nicht signifikant aus. Die Elimination einer Entzündung gelingt mit einer antiinflammatorischen Therapie nach dem ESETCID-Schema mit Kortison und Azathioprin in 100% der Fälle, wohingegen die Spontaneliminationsrate ohne antientzündliche Therapie bei nichtsignifikant geringeren 79% liegt, sodass von einer klinischen Wirkung einer antientzündlichen Therapie ausgegangen werden kann. Weiterhin zeigen Patienten mit einer antiinflammatorischen Therapie eine relative Verbesserung ihrer EF von +18,1%, die nichtsignifikant deutlich größer ist als in der Vergleichsgruppe ohne Therapie (+6,1%). Aufgrund der deutlich ausgeprägten Unterschiede zwischen den therapierten und den nichttherapierten Patienten ist mithilfe der Untersuchung größerer Stichproben auch der Beweis der Wirksamkeit einer antiinflammatorischen Therapie zu erwarten.

Ad 4: Ein Vergleich der Ergebnisse einer in der gleichen Untersuchung durchgeführten Biopsie aus beiden Ventrikeln zeigt, dass die Proben aus dem rechten Ventrikel signifikant häufiger (11,8% zu 1,9%) kein verwertbares Material liefern. Hinsichtlich der Häufigkeit eines Entzündungsnachweises bzw. eines Virusgenomnachweises bestehen keine Unterschiede zwischen den Proben aus dem rechten und den Proben aus



dem linken Ventrikel. Es bestätigt sich jedoch die These, dass eine Erhöhung der Anzahl der Biopsien auch zu einer größeren Sensitivität führt, da sowohl für den Entzündungs- als auch für den Virusgenomnachweis gezeigt werden kann, dass mehr als 40% der Patienten eine nur einseitig lokalisierte Pathologie aufweisen. Bezüglich der prognostischen Bedeutung der Lokalisation scheint jedoch eine Pathologie im linksventrikulären Myokard tendenziell zu einer größeren Einschränkung der kardialen Funktion zu führen.

## 4. Diskussion

### 4.1 Kardiomyopathien

Die Grundlage für die vorliegende Arbeit ist die Datenlage zu insgesamt 1.710 Patienten, die mit klinischem Verdacht auf Kardiomyopathie in den Jahren 2000-2008 in der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Marburg behandelt wurden. Dabei stellen Patienten mit DCM bei einem Anteil von 35,3% die bei weitem größte Gruppe dar. Dies ist vor allem damit zu erklären, dass Patienten mit DCM wegen des Forschungsschwerpunktes der kardiologisch-immunologischen Abteilung der Universitätsklinik Marburg gehäuft zugewiesen werden, sodass hier ein deutlich höherer Anteil von Patienten mit DCM behandelt wird, als nach der beobachteten Prävalenz zu erwarten wäre. Aufgrund der generell sehr variablen klinischen Präsentation der Patienten (Jefferies und Towbin 2010), dem Fehlen einer kausalen Therapie (Luk et al. 2009) und der dadurch bedingten geringen 5-Jahres-Überlebensrate von unter 50% (Dec und Fuster 1994) bietet die heterogene Gruppe der Kardiomyopathien noch immer Herausforderungen für wissenschaftliche Untersuchungen (Magnani und Dec 2006). Die vorliegende Arbeit liefert dazu einen Beitrag, indem sie Daten zum echokardiografisch gemessenen Krankheitsverlauf von Patienten mit DCM (Kapitel 4.2), der prognostischen Bedeutung einer myokardialen Virusinfektion oder eines Entzündungsnachweises (Kapitel 4.3) und der Wirksamkeit kausal orientierter Therapieverfahren (Kapitel 4.4) liefert, sowie die Prognose der Patienten in Abhängigkeit einer links- oder rechtsventrikulär lokalisierten Biopsie untersucht (Kapitel 4.5). Zum Abschluss werden in Kapitel 4.6 die methodischen Limitationen dieser Arbeit aufgezeigt, und in Kapitel 4.7 ein Ausblick auf potenzielle, zukünftige Forschungsziele gegeben wird.

### 4.2 Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit DCM

Bei der vorliegenden Arbeit wird die Prognose von Patienten mit DCM anhand der Entwicklung der im FU erhobenen echokardiografisch bestimmten Parameter EF und LVEDD untersucht, da diese die kardiale Funktion messen und ein guter statistischer Zusammenhang mit der Überlebensrate beschrieben ist (Miura et al. 2008, Komajda et

al. 1990). Insgesamt wird in dieser Arbeit gezeigt, dass Patienten mit DCM, die im Krankheitsverlauf an der Universitätsklinik Marburg behandelt wurden, eine signifikant positive Entwicklung ihrer kardialen Funktion aufweisen, wobei Endpunkte wie Mortalität oder Morbidität aufgrund der verfügbaren Datenstruktur nicht berücksichtigt werden können.

Die Entwicklung der EF von Patienten mit DCM zeigt eine signifikante Steigerung (p-Wert < 0,001) von anfangs 28,2% auf einen Maximalwert von 41,9% nach 30 Monaten und ist auch 60 Monate nach der Ausgangsmessung mit 39% signifikant (p-Wert < 0,001) größer als zum Zeitpunkt der EMB. Entsprechend ist auch eine signifikante (p-Wert < 0,005) Abnahme des mittleren LVEDDs der Patienten mit DCM von 66,2mm auf 61,0mm nach 60 Monaten nachweisbar, was die langfristig gute Entwicklung der kardialen Funktion während der Behandlung bestätigt. Bei einer Untersuchung der verschiedenen, ätiologisch differenzierten Gruppen von Patienten mit DCM (DCM ohne Nachweis von Virusgenom oder Entzündung, DCMi, DCM mit Virusnachweis, DCMi mit Virusnachweis) zeigt sich, dass die oben beschriebene langfristige Verbesserung auch für jede einzelne dieser Patientengruppen nachweisbar ist. Erstmalig jedoch belegt die vorliegende Arbeit, dass zwischen den verschiedenen Gruppen Unterschiede im langfristigen Verlauf bestehen. Im kurz- und mittelfristigen Verlauf innerhalb der ersten drei Jahre lassen sich zwischen den einzelnen Gruppen keine Unterschiede nachweisen. Jedoch besteht für Patienten mit DCM, bei denen in der EMB weder Virusgenom noch eine Entzündung nachgewiesen werden kann, im Vergleich die schlechteste Prognose. Dies lässt sich sowohl an der absoluten (Zunahme um 9,2%) wie auch der relativen Entwicklung der EF (+34%) erkennen, die signifikant (p-Wert < 0,05) unter dem Durchschnitt der drei übrigen Gruppen (Steigerung absolut/relativ: DCMi 14,5%/+51%, DCM und Virusgenomnachweis 13,7%/+59%, DCMi und Virusgenomnachweis +16,3%/+63%) liegt. Mit dem Befund werden Daten von Zimmermann et al. (2005) bestätigt, welche jedoch nur einen 2-Jahres-Zeitraum als FU betrachten. Es erscheint in diesem Zusammenhang paradox, dass der Nachweis von Virusgenom oder einer Entzündung im Myokard mit einer besseren Prognose im Vergleich zum negativen Ergebnis assoziiert ist. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass alle vier miteinander verglichenen Gruppen von Patienten an einer DCM erkrankt sind und somit innerhalb der gleichen klinischen Krankheit, der DCM, nach prognosebestimmenden Faktoren gesucht wird. Weiterhin wird diese gute Prognose für

die Patienten mit Nachweis einer speziellen Ätiologie möglicherweise dadurch bedingt, dass die hier untersuchten Patienten spezifisch antiviral bzw. antiinflammatorisch behandelt worden sind.

Weiterhin unterscheiden sich die vier ätiologisch definierten Patientengruppen zusätzlich zu der Entwicklung ihrer kardialen Funktion hinsichtlich der Altersstruktur. Patienten, bei denen Virusgenom im Myokard nachgewiesen werden konnte, sind signifikant (im Durchschnitt ca. 9 Jahre) jünger als Patienten mit DCM, bei denen kein Virusgenom im Myokard nachgewiesen werden konnte. Inwiefern der beobachtete Altersunterschied auch die Prognose beeinflusst hat, lässt sich aufgrund der verfügbaren Datenstruktur und des Untersuchungsdesigns jedoch nicht bestimmen.

In der Zusammenschau fügen sich die Befunde in der EF-Entwicklung der einzelnen Gruppen sowie die Altersstruktur hervorragend in das weithin anerkannte Pathogenese-Modell der DCM von Liu und Mason (2001) ein (vgl. Kapitel 1.4). Dieses beschreibt zu Beginn der Erkrankung eine infektiöse Schädigung des Myokards, was das im Vergleich signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,05$ ) geringere Alter von Patienten mit Virusgenomnachweis erklärt. Im weiteren Verlauf postuliert das Modell einerseits durch eine Zytotoxizität der Viren und andererseits durch eine (auto)immunologische Antwort des Körpers eine progrediente Schädigung des Myokards, welche zu dem irreversiblen Krankheitsbild einer DCM führt. Da die DCM auch nach Elimination des Virusgenoms oder der Entzündung bestehen bleibt, ist zu diesem späten Stadium möglicherweise die ursächliche Infektion oder Inflammation nicht mehr nachweisbar (Schultheiss und Kühl 2008). Daraus folgt, dass bei Patienten mit DCM, bei denen keine Infektion oder Inflammation mehr nachgewiesen werden kann, von einem weiter fortgeschrittenen Verlauf ausgegangen werden muss. Dies wiederum würde die in dieser Arbeit und der Literatur (Zimmermann et al. 2005) beschriebene schlechte Prognose für Patienten mit DCM ohne Nachweis von Virusgenom oder Entzündung erklären. Im Gegensatz dazu scheint eine frühzeitige antiinfektiöse bzw. antiinflammatorische Therapie den Erkrankungsprozess besonders erfolgversprechend beeinflussen zu können. Diese theoretische Überlegung konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, da im Vergleich die beste Prognose für Patienten mit DCM und Virusnachweis, die eine antivirale Therapie erhalten haben, besteht.

Im Gegensatz zu mehreren Publikation und einer Meta-Analyse (Maekawa et al. 2007, Baboonian und Treasure 1997) kann die vorliegende Untersuchung keine Assoziation

(p-Werte  $> 0,05$ ) zwischen dem Nachweis von Virusgenom und einer DCM bzw. zwischen dem Nachweis einer myokardialen Entzündung und einer DCM zeigen. Dieser Widerspruch ist jedoch durch das Design der vorliegenden Arbeit zu erklären. Da in dieser Arbeit nur Patienten mit klinischem Verdacht auf Kardiomyopathie untersucht werden, besteht die Grundgesamtheit demnach aus kardialen Risikopatienten. Insofern ist keine Assoziation mit einzelnen klinischen Krankheitsentitäten und dem Nachweis einer Pathologie in der EMB mehr nachzuvollziehen, da auch in der Vergleichsgruppe von Patienten mit einer anderen Klinik aufgrund des Untersuchungsdesigns zu einem hohen Prozentsatz mit Entzündungs- bzw. Virusgenomnachweisen zu rechnen ist. Eine endgültige Beantwortung der Frage nach der Assoziation bedürfte der Untersuchung einer Vergleichsgruppe gesunder Patienten, was jedoch aufgrund des Risikos bei der Durchführung einer EMB aus ethischen Gründen nicht zu realisieren ist.

### **4.3 Prognostische Bedeutung des EMB-Befundes**

Die Untersuchung der EMB stellt die einzige Möglichkeit dar, um Herzmuskelgewebe visuell hinsichtlich einer Entzündung beurteilen zu können und das Myokard im Rahmen einer molekularbiologischen Untersuchung auf das Vorliegen von viralem Genom zu testen (Wu und Cooper 2004). Für diese beiden Pathologien wird eine wichtige ätiopathogenetische Bedeutung für die DCM angenommen (Liu und Mason 2001). Ein Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung liegt daher in der retrospektiven Analyse, ob der Nachweis einer entzündlichen oder viralen Schädigung des Myokards, unabhängig von einer DCM, die Prognose der Patienten verändert.

In der vorliegenden Arbeit werden 469 (27,4%) Patienten mit dem Nachweis von Virusgenom sowie 334 (19,5%) Patienten, die im Myokard entzündliche Infiltrate aufweisen, identifiziert. Zusammen mit weiteren Patienten, die histologisch Hinweise auf eine Kardiomyopathie anderer Genese wie eine Amyloidose oder eine Sarkoidose besitzen, detektiert die Untersuchung der EMB in der vorliegenden Patientengruppe in knapp der Hälfte der Fälle die mutmaßliche Genese der Erkrankung der Patienten. Dies zeigt, welche wichtige diagnostische Funktion eine EMB bei Patienten mit Verdacht auf Kardiomyopathie besitzt. Ähnliche Erkenntnisse haben auch Ardehali et al. (2004) gewonnen. Sie belegen, dass die Untersuchung der EMB bei ungefähr 25% von über 800 Patienten eine Revision der ursprünglichen klinischen Verdachtsdiagnose erfordert.

Weiterhin konnten Hufnagel et al. (2000) zeigen, dass auch bei Patienten mit noch erhaltener Pumpfunktion sehr häufig das Vorliegen einer Entzündungsreaktion im Myokard nachweisbar ist und somit die Entnahme einer EMB nicht zwangsläufig an das Vorliegen einer kardialen Dysfunktion gekoppelt sein sollte.

#### **4.3.1 Virusnachweis in der EMB**

Die vorliegende Untersuchung kann die pathologische Relevanz von Virusgenom im Myokard anhand zweier Ergebnisse deutlich belegen:

Erstens weisen Patienten mit Virusgenomnachweis im Myokard, die nicht speziell antiviral behandelt wurden, im langfristigen Verlauf eine signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,05$ ) schlechtere Entwicklung ihrer kardialen Funktion auf als Patienten ohne Nachweis von Virusgenom im Myokard. 60 Monate nach der EMB-Untersuchung beträgt die relative Verbesserung der EF +2% bei Patienten mit Virusgenomnachweis aber ohne antivirale Therapie, wohingegen bei Patienten ohne Nachweis von Virusgenom eine relative Verbesserung der EF von +26% nachgewiesen wird.

Zweitens kann gezeigt werden, dass eine Gruppe von Patienten, denen bioptisch gesichert die Elimination des Virusgenoms aus dem Myokard gelang, eine mehr als 5% höhere relative Steigerungsrate der EF und somit eine bessere Prognose aufweisen als Patienten, bei denen das Virusgenom nachweislich im Myokard persistiert. Diese Ergebnisse, die die negative prognostische Bedeutung eines Virusgenomnachweises im Myokard für die Patienten belegen, bestätigen bereits veröffentlichte Studien (Caforio et al. 2007a, Kühl et al. 2005b, Why et al. 1994). Weiterhin konnten Fujioka et al. (2000) mithilfe einer elaborierten Diagnostik zeigen, dass der Nachweis von Virusgenom mit einer aktiven Replikation des Virus und das wiederum mit einer verschlechterten Prognose der Patienten einhergehen kann. Ein weiterer Hinweis auf die pathologische Relevanz eines Virusgenomnachweises liegt darin, dass Patienten, die an einem Myokardinfarkt verstarben, signifikant häufiger Virusgenom im Myokard aufweisen als gematchte Kontrollen mit Herzinfarkt, aber ohne Virusnachweis (Andreoletti et al. 2007).

Der Anteil an Patienten mit Nachweis von Virusgenom im Myokard beträgt in der vorliegenden Untersuchung 27,4%. Damit liegt die Nachweisfrequenz von Virusgenom ähnlich hoch wie in anderen Studien, welche Häufigkeiten zwischen 20% (Pankuweit et al. 2003) und 51,4% (Kühl et al. 2005a) beschreiben. Das im hier untersuchten

Patientengut mit knapp 90% aller positiven Befunde am häufigsten nachgewiesene Virus ist B19V, wobei nach Etablierung der entsprechenden Nachweismethode auch jährlich bei mehr als 5% der Patienten Infektionen mit den Viren HHV-6 und EBV detektiert werden. Da die vorliegende Untersuchung die Pathogenität und negative prognostische Bedeutung eines Virusgenomnachweises im Myokard belegen konnte und das B19V in mehr als 90% aller Virusgenomnachweise betroffen ist, kann auch auf die Pathogenität von B19V geschlossen werden. Damit wird die aktuelle Diskussion bezüglich der Relevanz eines Nachweises von B19V-Genom im Myokard (Noutsias et al. 2009b, Lindner et al. 2009) um wichtige Daten ergänzt.

#### **4.3.2 Entzündungsnachweis im Myokard**

Die vorliegende Arbeit belegt, dass der Nachweis einer myokardialen Entzündung mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert ist. Dies zeigt sich darin, dass Patienten, bei denen eine Entzündung im Myokard nachgewiesen wird, eine in den ersten beiden Jahren signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,02$ ) geringere Steigerung ihrer EF aufweisen als eine Vergleichsgruppe ohne Entzündung. Die relative Verbesserung der EF in der Vergleichsgruppe beträgt +37,4% im Gegensatz zu +17%. Darüber hinaus deutet die vorliegende Arbeit an, dass eine Elimination der Entzündung zu einer Verbesserung von Krankheitslast, EF und LVEDD (NYHA-Stadium 2,1→1,8; EF 41,9%→45,5%; LVEDD 58,6mm→56,1mm) führt, wohingegen eine Persistenz der Entzündung tendenziell zu einer Verschlechterung (NYHA-Stadium 2,1→2,7; EF 39,2%→37%; LVEDD 62,2mm→62,5mm;  $p\text{-Werte} > 0,05$ ) führt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten erreichen diese Ergebnisse jedoch keine statistische Signifikanz ( $p\text{-Wert} > 0,05$ ). Zusammenfassend bestätigt diese Arbeit damit publizierte Daten (Escher et al. 2010, Kindermann et al. 2008, Chau et al. 2006, Magnani et al. 2006), die einen Entzündungsnachweis im Myokard als negativen prognostischen Faktor identifizieren.

#### **4.4 Wirksamkeit kausaler Therapieverfahren**

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Therapiestudien sowohl bei Patienten mit DCM und/oder Myokarditis als auch bei Patienten mit viraler Infektion des Myokards durchgeführt, die zum Teil widersprüchliche Ergebnisse erbracht haben (vgl. Maisch et al. 2004a). Im folgenden Kapitel werden die hier erarbeiteten Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

#### 4.4.1 Antivirale Therapie

Der Effekt einer antiviralen Therapie mit dem Medikament Pentaglobin® wird durch die vorliegende Arbeit anhand von drei Ergebnissen belegt:

Erstens bestehen Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen Patienten mit Virusgenomnachweis im Myokard, die spezifisch antiviral behandelt wurden und Patienten mit Virusnachweis, die keine spezifisch antivirale Therapie erhielten. Die Patienten mit Pentaglobin®-Therapie zeigen im gesamten FU bis nach 60 Monaten eine signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,01$ ) größere relative Steigerungsrate ihrer EF und damit eine eindeutig bessere Entwicklung. Die relative Verbesserung der mittleren EF liegt für behandelte Patienten bei +18%, während die relative Steigerung der mittleren EF der nichtbehandelten Patienten lediglich +2% beträgt. Zusätzlich dazu kann in dieser Arbeit gezeigt werden, dass mithilfe der antiviralen Therapie nach einem langen Zeitraum von 60 Monaten der Unterschied zwischen infizierten, aber antiviral behandelten Patienten und nicht nichtinfizierten Patienten nicht mehr nachweisbar ist. Daraus kann gefolgert werden, dass die Verbesserung der Prognose der Patienten durch die Pentaglobin®-Therapie bedingt ist und langfristige Wirkung zeigt. Ein derartiger Therapieeffekt ist bislang in der Literatur in dieser Form noch nicht beschrieben worden.

Zweitens führt die Therapie mit Pentaglobin® für Patienten mit Virusgenomnachweis zu einer signifikant ( $p\text{-Wert} < 0,05$ ) erhöhten Chance (relatives Risiko 1,15) eine Besserung der EF im Verlauf zu erzielen als Patienten mit Virusgenomnachweis aber ohne antivirale Therapie.

Drittens lässt sich anhand der Eliminationsrate ein weiterer Hinweis auf die Wirksamkeit einer antiviralen Therapie mit Pentaglobin® erkennen. 21% der Patienten mit Pentaglobin® konnten durch die Behandlung eine Elimination des Virusgenoms aus dem Myokard erreichen, wohingegen in einer Kontrollgruppe ohne Therapie kein Patient das Virusgenom aus dem Myokard eliminieren konnte. Bei der Interpretation dieser Eliminationsrate ist zu bedenken, dass zum einen bei der untersuchten Patientengruppe das B19V mit über 85% mit Abstand am häufigsten nachgewiesen wurde und zum anderen für B19V eine protrahierte Virusclearance bekannt ist (Lindblom et al. 2005). Vor diesem Hintergrund muss eine Eliminationsrate von 21% unter Pentaglobintherapie als Behandlungserfolg gewertet werden. Eine ähnliche Eliminationsrate bei B19V-Infektionen wird von Zimmermann et al. (2010) bestätigt. Dass in der vorliegenden Arbeit keine statistische Signifikanz erreicht wird ( $p\text{-Wert} >$



0,05), ist mit der kleinen Kontrollgruppe von nur acht nicht therapierten Patienten zu erklären. Die Rate an Viruseliminationen durch ein weiteres antivirales Medikament, Interferon, liegt bei 14% und somit nichtsignifikant unterhalb der Eliminationsrate des Medikaments Pentaglobin®. Dies widerspricht jedoch Daten von Kühl et al. (2003), die eine 100%ige Erfolgsquote bei der Therapie einer viralen Herzmuskelerkrankung mit Interferonen berichten. Jedoch muss bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass die Studie von Kühl et al. im Unterschied zu der vorliegenden Untersuchung und der Arbeit von Zimmermann et al. (2010) Patienten mit einem komplett unterschiedlichen Erregerspektrum betrachtet und insofern keine Vergleichbarkeit gegeben ist.

Insgesamt bestätigt die vorliegende Untersuchung klinische (Dennert et al. 2010, Stouffer et al. 2003) und experimentelle Daten (Kishimoto et al. 2000), die einen positiven Effekt einer Pentaglobintherapie bei viraler Herzmuskelerkrankung beschreiben. Jedoch fehlt für den endgültigen Beweis einer Wirksamkeit eine randomisierte, placebokontrollierte Studie, die eine Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion als primäre Endpunkte untersucht.

#### **4.4.2 Antientzündliche Therapie**

Aus der oben beschriebenen Tatsache, dass der Nachweis einer myokardialen Entzündung mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert ist, lässt sich die These ableiten, dass eine antientzündliche Therapie den Krankheitsverlauf der Patienten günstig beeinflussen kann. Dazu passend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung eine Wirksamkeit von Immunsuppression und Immunmodulation an. Ein Hinweis auf die Wirksamkeit einer antientzündlichen Therapie ist, dass nach einer Therapie mit Glukokortikoiden und Azathioprin eine 100%ige Entzündungselimination erreicht wird, wohingegen Patienten ohne spezielle antiinflammatorische Therapie eine im Vergleich nichtsignifikant geringere Eliminationsrate von 79% aufweisen. Da jedoch sowohl die Behandlungs- als auch die Kontrollgruppe mit zusammen weniger als 40 Patienten sehr klein sind, wird bei diesem Unterschied keine statistische Signifikanz erreicht ( $p\text{-Wert} > 0,05$ ). Weiterhin zeigen Patienten mit antientzündlicher Therapie bis zum Ende des Follow-up eine relative Verbesserung ihrer EF von +18,6%, während die nichtbehandelte Kontrollgruppe nur eine Besserung der EF von +6,1% aufweist. Obwohl auch hier aufgrund der kleinen Fallzahl von nur 18 behandelten Patienten keine

Signifikanz ( $p\text{-Wert} > 0,05$ ) vorliegt, ist bei diesem deutlichen Unterschied doch von einem Behandlungserfolg auszugehen.

Aktuell besteht in der Literatur bezüglich der Wirksamkeit einer immunmodulatorischen Therapie bei Nachweis einer intrakardialen Entzündung noch kein Konsens. Mason et al. (1995) randomisierten über 100 Patienten mit DCMi in eine Behandlungs- und eine Placebogruppe, die sich jedoch bezüglich der Endpunkte EF-Verbesserung und Mortalität nicht signifikant voneinander unterschieden. Auch Parrillo et al. (1989), die den Einsatz von Glukokortikoiden bei Patienten mit DCM untersuchen, können keine Hinweise auf eine Wirksamkeit der Therapie finden. Eine weitere Studie (Wojnicz et al. 2001) findet zwar nach sechs Monaten für die immunsuppressiv therapierten Patienten eine bessere Entwicklung der EF und des LVEDDs im Vergleich zu einer Placebogruppe, was jedoch nach zwei Jahren weder anhand eines Unterschiedes der Mortalität noch der EF-Entwicklung bestätigt werden kann. Bei allen diesen Studien ohne Wirksamkeitsbeweis muss jedoch neben diversen methodischen Schwächen insbesondere bedacht werden, dass in keiner Studie vor Aufnahme der Patienten eine infektiöse Genese ausgeschlossen wird (vgl. Maisch et al. 2004a). Dies ist insofern wichtig, als der Nachweis einer Infektion eine Kontraindikation für den Einsatz von Immunsuppressiva darstellt. Welche Bedeutung diesem Ausschluss einer infektiösen Genese vor einer immunsuppressiven Therapie zukommt, wird eindrucksvoll von Frustraci et al. (2003) gezeigt. Sie beschreiben, dass bei 84% der Patienten, bei denen trotz immunsuppressiver Therapie keine Besserung der kardialen Funktion auftritt, eine virale Infektion im Myokard nachgewiesen werden konnte, womit das Nichtansprechen auf die Therapie erklärt ist. Im Gegensatz dazu weisen 90% der Patienten mit Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie kardiale Autoantikörper als Hinweis für eine autoimmunologische Genese und damit eine potentielle Empfänglichkeit für eine antiinflammatorische Therapie auf. Aufbauend auf dieser Erkenntnis belegt eine weitere Studie (Frustraci et al. 2009) die Wirksamkeit einer antiinflammatorischen Therapie bei Patienten mit DCMi anhand einer Verbesserung der Parameter EF und LVEDD von Patienten, bei denen eine virale Infektion vor der Therapie ausgeschlossen wurde.

Auch wenn die vorliegende Untersuchung einige Hinweise auf die Wirkung einer antientzündlichen Therapie enthält, so kann die Frage nach einer Wirksamkeit nicht abschließend geklärt werden. Dafür ist nach Ausschluss einer viralen Infektion die

Durchführung einer randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie erforderlich, die mithilfe primärer Endpunkte wie einer Mortalitätsreduktion die Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie bei entzündlicher Herzmuskelerkrankung beweisen sollte. Eine derartige Studie wurde bereits begonnen (Maisch et al. 1995), sodass diese Ergebnisse abzuwarten sind.

## **4.5 Vergleich links- und rechtsventrikulärer Biopsien**

Vor allem in der Differentialdiagnose myokardialer Erkrankungen und der Klärung zugrunde liegender Ätiologien bei Patienten mit Kardiomyopathie ist die Entnahme und Untersuchung einer EMB bisher unersetzbar, da nur auf diesem Weg Herzmuskelgewebe direkt untersucht und beurteilt werden kann (Pankuweit et al. 2002). Da in den AHA/ACC-Leitlinien von 2001 (Hunt et al. 2001) bei unklarer kardialer Symptomatik ohnehin eine invasive Herzkatheteruntersuchung zum Ausschluss einer KHK empfohlen wird, bedeutet die in der gleichen Sitzung zu entnehmende EMB für den Patienten nur eine geringe Steigerung der Komplikationsrate. Sowohl in der Literatur (Yilmaz et al. 2010, Holzmann et al. 2008) als auch in einer abteilungsinternen Analyse der Klinik für Kardiologie der Universitätsklinik Marburg (Reuter 2004) wird eine Komplikationsrate für linksventrikuläre Biopsien von unter 1% bzw. für rechtsventrikuläre Biopsien von circa 5% beschrieben. Daher besteht für bestimmte klinische Konstellationen die Empfehlung zur Durchführung einer EMB (Cooper et al. 2007, Ardehali et al. 2005, Wu und Cooper 2004).

In der Literatur findet sich jedoch keine eindeutige Empfehlung, ob eine Biopsie aus dem linken oder dem rechten Ventrikel entnommen werden soll. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheint die Biopsie aus dem linken Ventrikel aus zwei Gründen überlegen zu sein. Zum einen besteht bei Entnahme der Biopsie aus dem rechten Ventrikel im Vergleich zur Entnahme der Biopsie aus dem linken Ventrikel eine zehnfach höhere Wahrscheinlichkeit, dass die Probe nicht verwertbar ist, auch wenn aufgrund der vorliegenden Daten keine Aussagen für die Ursache der fehlenden Verwertbarkeit getroffen werden können. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass die Dicke der Kammermuskulatur im rechten Ventrikel wesentlich niedriger ist und insofern eine geringere Wahrscheinlichkeit besteht, ausreichend Myokardgewebe zu gewinnen. Zum anderen deuten die Ergebnisse an, dass die Hämodynamik entsprechend den pathophysiologischen Überlegungen bei linksventrikulär lokalisierter

Pathologie stärker beeinträchtigt zu sein scheint. Da sich die Häufigkeit nachgewiesener Infektionen bzw. Entzündungen zwischen den beiden Ventrikeln nicht signifikant unterscheidet, ist in Kombination der hier beschriebenen Befunde und der bekannt höheren Komplikationsrate der rechtsventrikulären Biopsie eine EMB aus dem linken Ventrikel vorzuziehen. Dies entspricht einer Empfehlung von Brooksby et al. (1974). Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass die vorliegende retrospektive Analyse nicht bestimmte klinische Konstellationen nachvollziehen kann, die auf eine Affektion des rechten Ventrikels hingedeutet haben und damit trotz der aufgeführten geringeren Erfolgsquote eine Indikation zur Biopsie aus dem rechten Ventrikel bestanden hat.

## 4.6 Methodische Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv die echokardiografisch und bioptisch gesicherten Befunde, die bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Kardiomyopathie im Verlauf erhoben wurden. Es gibt einige methodische Limitationen dieser Arbeit, die bei der Interpretation der dabei erzielten Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Das retrospektive Design der Studie stellt ein methodisches Problem dar. So können die vorhandenen Dokumente nicht auf ihre Korrektheit überprüft und unvollständige Arztbriefe oder Befunde nicht mehr vervollständigt werden. Mögliche Änderungen bezüglich der Indikationsstellung zur Entnahme einer EMB im Zeitverlauf und Veränderungen sowohl der technischen Ausstattung der Untersuchungsgeräte als auch der molekularbiologischen und immunhistochemischen Aufarbeitung können nicht exakt nachvollzogen werden und damit möglicherweise die Ergebnisse systematisch beeinflussen. Des Weiteren kann nicht eruiert werden, aus welchen klinischen oder organisatorischen Gründen ein erheblicher Anteil an Patienten mit Entzündungsnachweis bzw. Virusgenomnachweis im Myokard nicht spezifisch therapiert worden ist, sodass neben fehlenden definierten Ein- und Ausschlusskriterien auch auf dieser Ebene eine potenziell relevante Verzerrung bestehen könnte. Daneben wurden verschiedene Therapieschemata statt einer fest definierten Medikation zur antientzündlichen bzw. antiviralen Behandlung angewendet, mangels Fallzahlen bei der Auswertung jedoch zu Therapieschemata zusammengefasst. Da das Patientengut stark vorselektiert ist, existiert keine repräsentative Vergleichsgruppe, die für eine exakte

Aussage zu Prävalenz der Erkrankung, Wirksamkeit der Therapie und Prognose der Patienten benötigt wird.

Weiterhin war es nicht möglich, die Compliance der Patienten bezüglich der Einhaltung der Therapiepläne zu überwachen und die nur unregelmäßige Wahrnehmung der Follow-up-Untersuchungen zu beeinflussen. Folglich liegen vergleichsweise geringe Fallzahlen für den Langzeitverlauf vor (ab einem Abstand von sechs Monaten nach der Ausgangsuntersuchung weniger als die Hälfte der Patienten), was wiederum Repräsentativität und Reliabilität der Ergebnisse reduziert. Aus der geringen Anzahl an Follow-up-Daten resultiert ein zusätzliches Problem bei der Auswertung, da oftmals bei Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen das 95%-Signifikanzniveau nicht erreicht wird. Dieses Problem kann zumindest teilweise durch die Zeitkategorie  $T_{\max}$  behoben werden, die jeden Patienten mit dem für ihn vorliegenden längsten FU berücksichtigt, wobei diese Kategorie die Gefahr birgt, dass gefundene Resultate möglicherweise auf Unterschieden in der zeitlichen Dynamik und nicht auf strukturellen Differenzen beruhen. Es können für die Analyse der Krankheitsverläufe nur die Daten der Patienten berücksichtigt werden, die auch FU-Untersuchungen wahrgenommen haben. Patienten, die an ihrer Erkrankung verstorben sind, können daher nicht erfasst werden sodass dadurch eine systematische Selektion von low-risk-Patienten möglich erscheint, was wiederum die positive Entwicklung nahezu aller untersuchten Patientengruppen erklären würde.

Das retrospektive Design der vorliegenden Arbeit und das vorhandene Datenmaterial erlauben keine multivariate Analyse, die den Einfluss eventuell bedeutsamer Cofaktoren wie beispielsweise Alter oder Geschlecht (Angelow et al. 2007) berücksichtigen kann. Da zwischen den Gruppen von Patienten mit DCM unterschiedlicher Ätiologie beispielsweise signifikante Altersunterschiede vorliegen, muss dies bei der Interpretation der Werte bedacht werden.

Die Untersuchungsmethode der Echokardiografie stellt ein gut validiertes Verfahren mit hoher Aussagekraft bezüglich der kardialen Morphologie und Funktion dar. Allerdings bestehen, selbst wenn die Untersuchungen nach standardisierten Kriterien durchgeführt werden, Interobserverunterschiede (Vignola et al. 1977) insbesondere bei der Quantifizierung der Parameter. Da die Untersuchungen der Patienten von verschiedenen Untersuchern durchgeführt wurden, bedeutet dies theoretisch eine weitere potentielle Fehlerquelle der vorliegenden Daten. Auch wenn für die Parameter EF und LVEDD, die

in der vorliegenden Arbeit als Grundlage für die Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden, eine Korrelation mit Belastbarkeit und Überleben beschrieben ist (La Vecchia et al. 2006, Popma et al. 1989), stellen diese lediglich Surrogatparameter für die Prognose der Patienten dar (Fogel 2002). Aus dem vorliegenden Datenmaterial können jedoch keine Daten für Mortalität oder Morbidität erhoben werden.

Weiterhin stellt die EF mit einem Normalwert über 60% eine schwierig zu analysierende Komponente dar, da keine Normalverteilung der Daten gegeben ist und daher das Ergebnis des student'schen t-Tests nur näherungsweise verwendet werden kann. Außerdem ist ein Vergleich der relativen Verbesserung der EF zwischen zwei Gruppen mit unterschiedlich hohem Ausgangswert insofern kritisch, als die Gruppe mit der zum Ausgangszeitpunkt höheren EF bis zu einem Maximum von 60% weniger Steigerungspotential aufweist und somit die relative Steigerungsrate rein mathematisch nicht so hoch ausfallen kann.

## 4.7 Ausblick

Die vorliegende Arbeit ergänzt vielfältig die Datenlage zum Krankheitsverlauf und zur Prognose von Patienten mit klinischem Verdacht auf Kardiomyopathie. Dabei wird erstmals gezeigt, dass sich der echokardiografisch dokumentierte Langzeitverlauf von Patienten mit DCM in Abhängigkeit von der nachgewiesenen Ätiologie unterscheidet. Daraus wiederum folgt, dass die Auswertung der EMB eine prognostisch bedeutende Information für die Patienten liefert, was den Stellenwert in der Differentialdiagnostik kardialer Erkrankungen bestätigt. Diese prognostische Aussagekraft der EMB sollte zukünftig idealerweise durch weitere Studien, die dann prospektiv die Endpunkte Mortalität und Morbidität berücksichtigen, fundiert werden.

Ausgehend von dem oben beschriebenen Ergebnis, dass der Nachweis von Virusgenom im Myokard mit einem schlechteren Krankheitsverlauf für die Patienten assoziiert ist, entstehen drei Felder, auf denen diesbezüglich Forschungsbedarf besteht:

Erstens bleibt zu klären, inwiefern eine wirksame Primär- oder Sekundärprophylaxe einer Infektion implementiert werden kann. Die eleganteste Methode dazu böte die Entwicklung eines Impfstoffes gegen die häufigsten kardiotropen Erreger. Dieser Impfstoff erfährt jedoch erst dann die nötige Akzeptanz und Verbreitung, wenn die in dieser Arbeit beschriebene negative Prognose eines myokardialen

Virusgenomnachweises insbesondere durch prospektive Daten zu Mortalität und Morbidität in weiteren Studien bestätigt wird.

Zweitens sollte untersucht werden, ob und welche antivirale Therapie bei bereits erkrankten Patienten zu einer Unterbrechung des Krankheitsprogresses führen kann. Dazu bedarf es der Etablierung einer wirksamen Therapie, die im Rahmen dieser Arbeit trotz überzeugender Hinweise aufgrund der aufgezeigten methodischen Limitationen nicht eindeutig belegt werden konnte.

Drittens ist der sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur beschriebene Wandel des Erregerspektrums durch zuvor nicht untersuchte Erreger zu berücksichtigen. Zwangsläufig sollten auch die erst seit wenigen Jahren als kardiotrope Erreger beschriebenen Viren wie B19V, HHV-6 und EBV analog zu den bislang gut studierten Erregern wie Coxsackie- oder Adenoviren in Tiermodellen auf ihre Pathogenität und die Beteiligung an der Entwicklung einer DCM untersucht werden. Auch wenn bereits einzelne Studien veröffentlicht sind, die eine derartige Pathogenität postulieren (Streitz et al. 2008, Kyto et al. 2005, Chimenti et al. 2004, Fukae et al. 2000), erscheint dies aufgrund der biologischen Unterschiede zwischen den einzelnen Viren notwendig. Zusätzlich dazu müssen diagnostische Verfahren entwickelt werden, die weitere, bisher noch nicht beschriebene kardiotrope Erreger nachweisen können.

Im Einklang mit der Literatur kann in der vorliegenden Arbeit weiterhin gezeigt werden, dass der Nachweis einer Entzündung im Myokard eine schlechtere Prognose für die Patienten bedeutet. Daraus ergeben sich zwei Ansätze: Einerseits müssen Anstrengungen unternommen werden, um die diagnostischen Verfahren so zu verbessern, dass ein möglichst großer Anteil der Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie richtig diagnostiziert wird und somit eine antientzündliche Therapie erhalten kann. Dazu bedarf es sowohl einer höheren Sensibilität der behandelnden Ärzte, bei kardialen Erkrankungen die Differentialdiagnose einer Myokarditis bzw. einer DCMi zu berücksichtigen als auch einer Erhöhung der Pretest-Wahrscheinlichkeit. Dies ist nötig, um die Anzahl von EMB-Untersuchungen mit negativem Befund bei möglichst hoher Sensitivität so gering wie möglich zu halten. Andererseits bedarf es der Etablierung einer mortalitätssenkenden, antientzündlichen Therapie. Eine umfangreiche Studie dazu ist bereits 1995 begonnen worden (Maisch et al. 1995), sodass die Ergebnisse abzuwarten sind.

Unabhängig von der ätiologisch orientierten Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Verfahren bleibt zu klären, inwiefern und auf welche Weise genetische Unterschiede zwischen verschiedenen Patienten mit DCM (Xu et al. 2010) eine virale Persistenz im Myokard begünstigen, den Entzündungsprozess beeinflussen und damit den Übergang in eine DCM determinieren. Dass die genetische Ausstattung des Individuums den Erkrankungsprozess wesentlich mitbestimmen kann, ist schon daran zu erkennen, dass im Tierversuch ein Mausstamm vom Typ BALB/c für die Entwicklung einer viral induzierten DCM suszeptibel ist, während eine identische Behandlung eines Mausstamms vom Typ C57Bl/6, der einen anderen genetischen Hintergrund aufweist, zu keiner Erkrankung führt (Kawai 1999). Zusätzlich dazu sind diverse Genloci beschrieben, deren Mutation mit der Entwicklung einer DCM in Verbindung stehen (vgl. Taylor et al. 2007, Kamisago et al. 2000). Weitere Hinweise auf die Bedeutung der Genetik finden sich anhand der familiären Häufung der DCM. Um die Forschung an familiären DCM-Formen zu vereinheitlichen und damit vergleichbarer zu machen, sind spezielle Kriterien entwickelt worden (Mestroni et al. 1999a). Es zeigt sich, dass bei Angehörigen von Patienten mit DCM sowohl mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eine DCM diagnostiziert werden kann (Michels et al. 2003) als auch vermehrt eine peripartale Kardiomyopathie auftritt (van Spaendonck-Zwarts et al. 2010). Daher wird eine Vorsorgeuntersuchung von engen Angehörigen der Patienten mit DCM empfohlen (Judge 2009), sodass mit der zunehmenden Identifikation beteiligter Gene und Untersuchungen von Angehörigen der Patienten (Michels et al. 1992) der Anteil idiopathischer Formen weiter zugunsten familiärer Formen, deren Häufigkeit bereits mit mehr als 35% angegeben wird (Grünig et al. 1998), sinken wird.



## 5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist die Untersuchung der Prävalenz viraler bzw. entzündlicher Ätiologien, davon abhängig den Krankheitsverlauf bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Kardiomyopathie und den Effekt einer spezifischen, kausal orientierten Therapie. Grundlage dazu bilden Daten von 1.710 Patienten, die in der Universitätsklinik Marburg in den Jahren 2000-2008 mit Verdacht auf Kardiomyopathie therapiert wurden. Hierzu wurden die Daten aus den verfügbaren Herzkatheter- und echokardiografischen Untersuchungen, die Ergebnisse der EMB-Auswertung, die Arztbriefe und die elektronische Patientenverwaltung für jeden Patienten zusammengetragen und statistisch ausgewertet.

Bei mehr als 50% der Patienten kann mithilfe der EMB die Ursache für die kardiale Symptomatik gefunden werden. Davon weisen über 27% der untersuchten Patienten Virusgenom sowie knapp 20% eine Entzündung im Myokard auf, jedoch besteht keine statistische Assoziation zwischen dem Virusgenomnachweis bzw. eines Entzündungsnachweises und einer klinischen Diagnose.

Bei Patienten mit DCM zeigt sich im Krankheitsverlauf eine signifikante Verbesserung ( $p\text{-Wert} < 0,01$ ) der EF als Surrogatparameter der Krankheitsentwicklung von durchschnittlich 28,2% zu Beginn auf +39,0% nach 60 Monaten. Eine Verbesserung der EF ist auch für die vier ätiologisch definierten Untergruppen nachweisbar, jedoch zeigen sich im langfristigen Krankheitsverlauf zwischen den Gruppen Unterschiede. Die Gruppe von Patienten, bei denen weder Virusgenom noch eine Entzündung im Myokard nachgewiesen werden kann, zeigt die signifikant schlechteste relative und absolute Entwicklung ihrer EF von allen vier Gruppen (relativer Zuwachs um +34% nach 60 Monaten). Demgegenüber verläuft die Entwicklung der EF von Patienten, bei denen Virusgenom und/oder eine Entzündung nachgewiesen werden konnte, mit durchschnittlich +51% signifikant besser, wobei ein Großteil der Patienten eine spezifisch antientzündliche beziehungsweise antivirale Therapie erhalten hatte. Im Vergleich zwischen diesen weiteren Gruppen (DCMi, DCM und Virusnachweis, DCMi und Virusnachweis) können in der Entwicklung der EF keine Unterschiede detektiert werden.

Der Nachweis von Virusgenom im Myokard, unabhängig von einer Kardiomyopathie als Grunderkrankung, bedeutet für Patienten eine Verschlechterung der Prognose. Im

langfristigen Verlauf nach 60 Monaten zeigen Patienten mit Virusgenomnachweis mit einer relativen Verbesserung der EF von +2% eine signifikant schlechtere Entwicklung als eine Vergleichsgruppe ohne Virusnachweis mit einer Steigerung EF von +26% (p-Wert < 0,01). Durch eine antivirale Therapie mit Pentaglobin® kann diese schlechte Prognose deutlich verbessert werden, da therapierte Patienten im langfristigen Verlauf eine signifikant größere relative Verbesserung von +18% (p-Wert < 0,05) aufweisen, die sich nicht mehr vom Krankheitsverlauf der Patienten ohne Virusgenomnachweis unterscheidet. Die Wirksamkeit der Therapie wird weiterhin angedeutet durch eine größere Wahrscheinlichkeit für behandelte Patienten, eine Besserung der EF im Verlauf aufzuweisen (p-Wert < 0,05) sowie durch eine nichtsignifikant größere Viruseliminationsrate unter Therapie von 21% im Vergleich zu 0% ohne Therapie.

Die negative prognostische Bedeutung eines Entzündungsnachweises im Myokard von Patienten manifestiert sich zum einen in einer nichtsignifikant schlechteren relativen Entwicklung der EF im langfristigen Verlauf (+6,1% gegenüber +18,1% von Patienten ohne Entzündung). Zum anderen wird gezeigt, dass die Elimination einer Entzündung zu einer nichtsignifikanten Verbesserung von EF, LVEDD und NYHA-Stadium führt, wohingegen die Entzündungspersistenz nichtsignifikant eine Verschlechterung dieser Parameter bewirkt. Der Effekt einer antiinflammatorischen Therapie führt in dieser Untersuchung zu 100% zu einer Elimination der Entzündungsreaktion, womit eine Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie angenommen werden kann, da die spontane Eliminationsrate mit 79% niedriger liegt.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die Analyse der EMB auf das Vorliegen von Virusgenom oder einer Entzündung im Myokard für Patienten mit klinischem Verdacht auf Kardiomyopathie eine bedeutende differentialdiagnostische Untersuchung ist. Ihr Stellenwert wird dadurch belegt, dass der Nachweis einer Entzündung oder eines Virus mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert ist. Weiterhin wird erst durch den Befund der EMB die Möglichkeit eröffnet, mithilfe spezifischer Therapien den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

## Summary

This study intends to analyse the prevalence of viral or inflammatory aetiology, the course of disease in patients with clinical suspicion of cardiomyopathy and the effect of a causal therapy. The analysis is based on the data concerning all 1.710 patients that were treated at the university hospital in Marburg from 2000-2008. Therefore, information was collected from available heart catheter und echocardiographic examinations, the analysis of endomyocardial biopsy, the medical reports and other data in the data maintenance.

The cardiac symptoms of more than 50% of the patients can be explained by analysing EMB. More than 27% of the patients suffer from viral genome and approximately 20% from intracardiac inflammation. However, there is no statistic association between the detection of viral genome or cardiac inflammation and clinical diagnosis.

During the development of the illness patients with DCM show a significant improvement of their ejection fraction from an average of 28.2% to 39.0% (p-value < 0.01) after sixty months, regarding the EF as a surrogate parameter of the patients' prognoses. Dividing the group of patients in 4 aetiologically distinguished subgroups, the improvement of EF is detectable in every one of these groups, but there are differences in the long-term outcome between those groups. Compared to the other groups the group of patients with detection neither of viral genome nor of inflammation shows the worst relative and absolute increase of the EF (relative increase +34% after 60 months). In contrast to that, patients with detection of intracardiac viral genome and/or inflammation show a significant higher increase of +51%, though most of these patients received a specific antiviral respectively antiinflammatory therapy. The measurements of LVEDD also amplify these results, but with its fewer dynamics, comparisons between those groups did not show significant results. Comparing the three groups (DCMi, DCMi with detection of viral genome, DCM with detection of viral genome) with each other, there are no differences in the clinical outcome during long-term development.

Furthermore, this study shows that the detection of viral genome in EMB counts as a negative prognostic factor for the patients, regardless of clinical diagnosis. Long-term results after 60 months indicate an increase of the EF of +2%, which is significantly lower than the group without viral genome in the myocardium with an increase of EF of

+26% (p-value < 0,01). A specific antiviral therapy with Pentaglobin® accomplishes a significant improvement of the outcome. Patients with viral genome in the heart and antiviral therapy have a significant increase in the EF of +18% (p-value < 0,05) which is comparable with the course of patients without detection of viral genome. In addition to that, therapy supports patients for a significant higher possibility to improve EF during clinical course (p-value < 0,05). Furthermore, the elimination of viral genome out of the myocardium is 21% for patients with antiviral therapy compared to 0% for patients without antiviral therapy.

The prognostic value of detection of a myocardial inflammation is negative. During the long-term course patients with myocardial inflammation show insignificantly less increase (+6,1% in comparison to 18,1% for patients without inflammation) of their EF. Additionally, elimination of inflammation out of the myocardium by the patients determines an improvement regarding EF, LVEDD and NYHA-stage, whereas the persistence of the inflammation predicts a deterioration of these parameters. With an antiinflammatory therapy, the patients exhibit a clearance of inflammation of 100% in comparison to patients without an antiinflammatory therapy with a lower elimination rate of only 79%.

Overall, this study shows that the analysis of the EMB concerning viral genome or an inflammation provides important information to the patients. It helps during differential diagnosis, provides information for the prognosis and opens the possibility for a specific antiviral respectively antiinflammatory therapy.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abboud, J., Y. Murad, C. Chen-Scarabelli, L. Saravolatz, and T. Scarabelli, 2007, Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review.: *Int J Cardiol*, v. 118, p. 295-303.
- Afanasyeva, M., D. Georgakopoulos, D. F. Belardi, D. Bedja, D. Fairweather, Y. Wang, Z. Kaya, K. L. Gabrielson, E. R. Rodriguez, P. Caturegli, D. A. Kass, and N. R. Rose, 2005, Impaired up-regulation of CD25 on CD4+ T cells in IFN-gamma knockout mice is associated with progression of myocarditis to heart failure: *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 102, p. 180-5.
- Ahmad, F., 2003, The molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy.: *Clin Invest Med*, v. 26, p. 167-78.
- Andreoletti, L., N. Leveque, C. Boulagnon, C. Brasselet, and P. Fornes, 2009, Viral causes of human myocarditis: *Arch Cardiovasc Dis*, v. 102, p. 559-68.
- Andreoletti, L., L. Ventéo, F. Douche-Aourik, F. Canas, G. Lorin de la Grandmaison, J. Jacques, H. Moret, N. Jovenin, J. Mosnier, M. Matta, S. Duband, M. Pluot, B. Pozzetto, and T. Bourlet, 2007, Active Coxsackieviral B infection is associated with disruption of dystrophin in endomyocardial tissue of patients who died suddenly of acute myocardial infarction.: *J Am Coll Cardiol*, v. 50, p. 2207-14.
- Angelini, A., M. Crosato, G. M. Boffa, F. Calabrese, V. Calzolari, R. Chioin, L. Daliento, and G. Thiene, 2002, Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications: *Heart*, v. 87, p. 210-5.
- Angelini, A., V. Calzolari, F. Calabrese, G. M. Boffa, F. Maddalena, R. Chioin, and G. Thiene, 2000, Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis: *Heart*, v. 84, p. 245-50.
- Angelow, A., M. Schmidt, and W. Hoffmann, 2007, Towards risk factor assessment in inflammatory dilated cardiomyopathy: the SFB/TR 19 study.: *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, v. 14, p. 686-93.
- Ardehali, H., E. K. Kasper, and K. L. Baughman, 2005, Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: whom to biopsy: *Am Heart J*, v. 149, p. 7-12.
- Ardehali, H., A. Qasim, T. Cappola, D. Howard, R. Hruban, J. M. Hare, K. L. Baughman, and E. K. Kasper, 2004, Endomyocardial biopsy plays a role in

- diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy: *Am Heart J*, v. 147, p. 919-23.
- Aretz, H., M. Billingham, W. Edwards, S. Factor, J. Fallon, J. J. Fenoglio, E. Olsen, and F. Schoen, 1987, Myocarditis. A histopathologic definition and classification.: *Am J Cardiovasc Pathol*, v. 1, p. 3-14.
- Baboonian, C., and W. McKenna, 2003, Eradication of viral myocarditis: is there hope?: *J Am Coll Cardiol*, v. 42, p. 473-6.
- Baboonian, C., and T. Treasure, 1997, Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease.: *Heart*, v. 78, p. 539-43.
- Ballow, M., 1997, Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases.: *J Allergy Clin Immunol*, v. 100, p. 151-7.
- Basso, C., D. Corrado, F. Marcus, A. Nava, and G. Thiene, 2009, Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.: *Lancet*, v. 373, p. 1289-300.
- Baughman, K., 2006, Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria.: *Circulation*, v. 113, p. 593-5.
- Blankenhorn, M., and E. Gall, 1956, Myocarditis and myocardosis; a clinicopathologic appraisal.: *Circulation*, v. 13, p. 217-23.
- Bock, C. T., K. Klingel, and R. Kandolf, 2010a, Human parvovirus B19-associated myocarditis: *N Engl J Med*, v. 362, p. 1248-9.
- Bowles, N., J. Ni, D. Kearney, M. Pauschinger, H. Schultheiss, R. McCarthy, J. Hare, J. Bricker, K. Bowles, and J. Towbin, 2003, Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults.: *J Am Coll Cardiol*, v. 42, p. 466-72.
- Bozkurt, B., F. Villaneuva, R. Holubkov, T. Tokarczyk, R. J. Alvarez, G. MacGowan, S. Murali, W. Rosenblum, A. Feldman, and D. McNamara, 1999, Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy.: *J Am Coll Cardiol*, v. 34, p. 177-80.
- Brooksby, I., B. Jenkins, D. Coltart, M. Webb-Peploe, and M. Davies, 1974, Left-ventricular endomyocardial biopsy.: *Lancet*, v. 2, p. 1222-5.
- Brown, C., and J. O'Connell, 1995, Myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy.: *Am J Med*, v. 99, p. 309-14.
- Bultmann, B. D., K. Klingel, K. Sotlar, C. T. Bock, H. A. Baba, M. Sauter, and R.

- Kandolf, 2003, Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease: *Hum Pathol*, v. 34, p. 92-5.
- Bundesamt, S., 2007, Todesursachenstatistik 2007.
- Caforio, A. L., F. Tona, S. Bottaro, A. Vinci, G. Dequal, L. Daliento, G. Thiene, and S. Iliceto, 2008a, Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy: *Autoimmunity*, v. 41, p. 35-45.
- Caforio, A. L., A. Vinci, and S. Iliceto, 2008b, Anti-heart autoantibodies in familial dilated cardiomyopathy: *Autoimmunity*, v. 41, p. 462-9.
- Caforio, A., N. Mahon, M. Baig, F. Tona, R. Murphy, P. Elliott, and W. McKenna, 2007, Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives.: *Circulation*, v. 115, p. 76-83.
- Caforio, A., P. Keeling, E. Zachara, L. Mestroni, F. Camerini, J. Mann, G. Bottazzo, and W. McKenna, 1994, Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy.: *Lancet*, v. 344, p. 773-7.
- Camargo, P. R., T. S. Okay, L. Yamamoto, G. M. Del Negro, and A. A. Lopes, 2009, Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: Implications for immunosuppressive therapy: *Int J Cardiol*.
- Chang, H., H. Hanawa, T. Yoshida, M. Hayashi, H. Liu, L. Ding, K. Otaki, K. Hao, K. Yoshida, K. Kato, K. Toba, M. Kodama, H. Maruyama, J. Miyazaki, and Y. Aizawa, 2008, Alteration of IL-17 related protein expressions in experimental autoimmune myocarditis and inhibition of IL-17 by IL-10-Ig fusion gene transfer.: *Circ J*, v. 72, p. 813-9.
- Chau, E., W. Chow, C. Chiu, and E. Wang, 2006, Treatment and outcome of biopsy-proven fulminant myocarditis in adults.: *Int J Cardiol*, v. 110, p. 405-6.
- Chimenti, C., A. Russo, M. Pieroni, F. Calabrese, R. Verardo, G. Thiene, M. Russo, A. Maseri, and A. Frustaci, 2004, Intramyocyte detection of Epstein-Barr virus genome by laser capture microdissection in patients with inflammatory cardiomyopathy.: *Circulation*, v. 110, p. 3534-9.
- Chow, L., S. Radio, T. Sears, and B. McManus, 1989, Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis.: *J Am Coll Cardiol*, v. 14, p. 915-20.

- Chung, E., M. Packer, K. Lo, A. Fasanmade, and J. Willerson, 2003, Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial.: *Circulation*, v. 107, p. 3133-40.
- Cleland, J. G., and L. Buga, 2010, Device therapy: Defibrillators-a shocking therapy for cardiomyopathy?: *Nat Rev Cardiol*, v. 7, p. 69-70.
- Codd, M., D. Sugrue, B. Gersh, and L. r. Melton, 1989, Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984.: *Circulation*, v. 80, p. 564-72.
- CONSENSUS, 1987, Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group.: *N Engl J Med*, v. 316, p. 1429-35.
- Cooper, L. T., Jr., 2009, Myocarditis: *N Engl J Med*, v. 360, p. 1526-38.
- Cooper, L., K. Baughman, A. Feldman, A. Frustaci, M. Jessup, U. Kuhl, G. Levine, J. Narula, R. Starling, J. Towbin, and R. Virmani, 2007, The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology.: *Circulation*, v. 116, p. 2216-33.
- Cooper, L. J., G. Berry, and R. Shabetai, 1997, Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators.: *N Engl J Med*, v. 336, p. 1860-6.
- Corcioli, F., K. Zakrzewska, A. Rinieri, R. Fanci, M. Innocenti, R. Civinini, V. De Giorgi, S. Di Lollo, and A. Azzi, 2008, Tissue persistence of parvovirus B19 genotypes in asymptomatic persons.: *J Med Virol*, v. 80, p. 2005-11.
- Coughlin, S., M. Tefft, J. Rice, J. Gerone, and K. Baughman, 1996, Epidemiology of idiopathic dilated cardiomyopathy in the elderly: pooled results from two case-control studies.: *Am J Epidemiol*, v. 143, p. 881-8.
- Coughlin, S., 1995, Idiopathic dilated cardiomyopathy.: *N Engl J Med*, v. 332, p. 1385; author reply 1385-6.
- Cunningham, M., 2001, Cardiac myosin and the TH1/TH2 paradigm in autoimmune



- myocarditis.: *Am J Pathol*, v. 159, p. 5-12.
- Dec, G., and V. Fuster, 1994, Idiopathic dilated cardiomyopathy.: *N Engl J Med*, v. 331, p. 1564-75.
- Deckers, J., J. Hare, and K. Baughman, 1992, Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center.: *J Am Coll Cardiol*, v. 19, p. 43-7.
- Dennert, R., S. Velthuis, S. Schalla, L. Eurlings, R. J. van Suylen, P. van Paassen, J. W. Tervaert, P. Wolffs, V. J. Goossens, C. Bruggeman, J. Waltenberger, H. J. Crijns, and S. Heymans, 2010, Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load: *Antivir Ther*, v. 15, p. 193-201.
- Dettmeyer, R., M. Schlamann, and B. Madea, 1999, Immunohistochemical techniques improve the diagnosis of myocarditis in cases of suspected sudden infant death syndrome (SIDS). *Forensic Sci Int*, v. 105, p. 83-94.
- Drory, Y., Y. Turetz, Y. Hiss, B. Lev, E. Fisman, A. Pines, and M. Kramer, 1991, Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age.: *Am J Cardiol*, v. 68, p. 1388-92.
- Drucker, N., S. Colan, A. Lewis, A. Beiser, D. Wessel, M. Takahashi, A. Baker, A. Perez-Atayde, and J. Newburger, 1994, Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population.: *Circulation*, v. 89, p. 252-7.
- Dörffel, W., G. Wallukat, Y. Dörffel, S. Felix, and G. Baumann, 2004, Immunoabsorption in idiopathic dilated cardiomyopathy, a 3-year follow-up.: *Int J Cardiol*, v. 97, p. 529-34.
- Eckart, R., S. Scoville, C. Campbell, E. Shry, K. Stajduhar, R. Potter, L. Pearse, and R. Virmani, 2004, Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits.: *Ann Intern Med*, v. 141, p. 829-34.
- Elliott, P., B. Andersson, E. Arbustini, Z. Bilinska, F. Cecchi, P. Charron, O. Dubourg, U. Kühl, B. Maisch, W. McKenna, L. Monserrat, S. Pankuweit, C. Rapezzi, P. Seferovic, L. Tavazzi, and A. Keren, 2008, Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.: *Eur Heart J*, v. 29, p. 270-6.

- Elliott, P., and W. McKenna, 2004, Hypertrophic cardiomyopathy.: *Lancet*, v. 363, p. 1881-91.
- Ellis, C., and T. Di Salvo, 2007, Myocarditis: basic and clinical aspects.: *Cardiol Rev*, v. 15, p. 170-7.
- Erbel, R., G. D. Kneissl, P. Schweizer, H. J. Lambertz, and R. Engberding, 1997, Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie, *Z Kardiologie*, p. 387-403.
- Eriksson, U., M. O. Kurrer, I. Sonderegger, G. Iezzi, A. Tafuri, L. Hunziker, S. Suzuki, K. Bachmaier, R. M. Bingisser, J. M. Penninger, and M. Kopf, 2003, Activation of dendritic cells through the interleukin 1 receptor 1 is critical for the induction of autoimmune myocarditis: *J Exp Med*, v. 197, p. 323-31.
- Escher, F., D. Westermann, R. Gaub, J. Pronk, T. Bock, N. Al-Saadi, U. Köhl, H. P. Schultheiss, and C. Tschöpe, 2010, Development of diastolic heart failure in a 6-year follow-up study in patients after acute myocarditis.: *Heart*.
- Fairweather, D., Z. Kaya, G. Shellam, C. Lawson, and N. Rose, 2001, From infection to autoimmunity.: *J Autoimmun*, v. 16, p. 175-86.
- Feeley, K. M., J. Harris, and S. K. Suvarna, 2000, Necropsy diagnosis of myocarditis: a retrospective study using CD45RO immunohistochemistry: *J Clin Pathol*, v. 53, p. 147-9.
- Feenstra, J., D. Grobbee, W. Remme, and B. Stricker, 1999, Drug-induced heart failure.: *J Am Coll Cardiol*, v. 33, p. 1152-62.
- Fehr, J., V. Hofmann, and U. Kappeler, 1982, Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin.: *N Engl J Med*, v. 306, p. 1254-8.
- Feldman, A., and D. McNamara, 2000, Myocarditis.: *N Engl J Med*, v. 343, p. 1388-98.
- Felix, S., and A. Staudt, 2006, Non-specific immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy: mechanisms and clinical effects.: *Int J Cardiol*, v. 112, p. 30-3.
- Felker, G., R. Thompson, J. Hare, R. Hruban, D. Clemetson, D. Howard, K. Baughman, and E. Kasper, 2000, Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy.: *N Engl J Med*, v. 342, p. 1077-84.
- Finsterer, J., and C. Stöllberger, 2000, Cardiac involvement in primary myopathies.: *Cardiology*, v. 94, p. 1-11.
- Fogel, M., 2002, Use of ejection fraction (or lack thereof), morbidity/mortality and heart failure drug trials: a review.: *Int J Cardiol*, v. 84, p. 119-32.

- Franz, W., O. Müller, and H. Katus, 2001, Cardiomyopathies: from genetics to the prospect of treatment.: *Lancet*, v. 358, p. 1627-37.
- Friedrich, M., U. Sechtem, J. Schulz-Menger, G. Holmvang, P. Alakija, L. Cooper, J. White, H. Abdel-Aty, M. Gutberlet, S. Prasad, A. Aletras, J. Laissy, I. Paterson, N. Filipchuk, A. Kumar, M. Pauschinger, and P. Liu, 2009, Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper.: *J Am Coll Cardiol*, v. 53, p. 1475-87.
- Frustaci, A., M. Russo, and C. Chimenti, 2009, Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study.: *Eur Heart J*, v. 30, p. 1995-2002.
- Frustaci, A., C. Chimenti, F. Calabrese, M. Pieroni, G. Thiene, and A. Maseri, 2003, Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders.: *Circulation*, v. 107, p. 857-63.
- Fu, M., 2008, Autoimmunity and idiopathic dilated cardiomyopathy: where we stand?: *Autoimmunity*, v. 41, p. 415-8.
- Fujioka, S., Y. Kitaura, H. Deguchi, A. Shimizu, T. Isomura, H. Suma, and H. Sabbah, 2004, Evidence of viral infection in the myocardium of American and Japanese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.: *Am J Cardiol*, v. 94, p. 602-5.
- Fujioka, S., Y. Kitaura, A. Ukimura, H. Deguchi, K. Kawamura, T. Isomura, H. Suma, and A. Shimizu, 2000, Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.: *J Am Coll Cardiol*, v. 36, p. 1920-6.
- Fukae, S., N. Ashizawa, S. Morikawa, and K. Yano, 2000, A fatal case of fulminant myocarditis with human herpesvirus-6 infection.: *Intern Med*, v. 39, p. 632-6.
- Gavazzi, A., A. Repetto, L. Scelsi, C. Inserra, M. Laudisa, C. Campana, C. Specchia, B. Dal Bello, M. Diegoli, L. Tavazzi, and E. Arbustini, 2001, Evidence-based diagnosis of familial non-X-linked dilated cardiomyopathy. Prevalence, inheritance and characteristics.: *Eur Heart J*, v. 22, p. 73-81.
- Gore, I., and O. Saphir, 1947, Myocarditis: a classification of 1402 cases: *Am Heart J*, v. 34, p. 827-830.
- Grimm, W., J. Hoffmann J, H. Müller, and B. Maisch, 2002, Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained

- ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiol*, v. 39, p. 780-7.
- Grogan, M., M. Redfield, K. Bailey, G. Reeder, B. Gersh, W. Edwards, and R. Rodeheffer, 1995, Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy.: *J Am Coll Cardiol*, v. 26, p. 80-4.
- Grünig, E., J. Tasman, H. Kücherer, W. Franz, W. Kübler, and H. Katus, 1998, Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy.: *J Am Coll Cardiol*, v. 31, p. 186-94.
- Guertl, B., C. Noehammer, and G. Hoefler, 2000, Metabolic cardiomyopathies.: *Int J Exp Pathol*, v. 81, p. 349-72.
- Gullestad, L., H. Aass, J. Fjeld, L. Wikeby, A. Andreassen, H. Ihlen, S. Simonsen, J. Kjekshus, S. Nitter-Hauge, T. Ueland, E. Lien, S. Frøland, and P. Aukrust, 2001, Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure.: *Circulation*, v. 103, p. 220-5.
- Göser, S., R. Ottl, A. Brodner, T. Dengler, J. Torzewski, K. Egashira, N. Rose, H. Katus, and Z. Kaya, 2005, Critical role for monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1alpha in induction of experimental autoimmune myocarditis and effective anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy.: *Circulation*, v. 112, p. 3400-7.
- Hamm, C., A. Albrecht, T. Bonzel, M. Kelm, H. Lange, V. Schächinger, W. Terres, and W. Voelker, 2008, [Diagnostic heart catheterization]: *Clin Res Cardiol*, v. 97, p. 475-512.
- Hauck, A. J., D. L. Kearney, and W. D. Edwards, 1989, Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error.: *Mayo Clinic Proc*, v. 63, p. 1235-1245.
- Henry, W., J. Gardin, and J. Ware, 1980, Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age.: *Circulation*, v. 62, p. 1054-61.
- Herskowitz, A., A. Ahmed-Ansari, D. Neumann, W. Beschoner, N. Rose, L. Soule, C. Burek, K. Sell, and K. Baughman, 1990, Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a nonhistologic marker of myocarditis.: *J Am Coll Cardiol*, v. 15, p. 624-32.

- Ho, K., K. Anderson, W. Kannel, W. Grossman, and D. Levy, 1993, Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects.: *Circulation*, v. 88, p. 107-15.
- Holzmann, M., A. Nicko, U. Kühl, M. Noutsias, W. Poller, W. Hoffmann, A. Morguet, B. Witzenbichler, C. Tschöpe, H. Schultheiss, and M. Pauschinger, 2008, Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period.: *Circulation*, v. 118, p. 1722-8.
- Hoppe, U., M. Böhm, R. Dietz, P. Hanrath, H. Kroemer, A. Osterspey, A. Schmaltz, and E. Erdmann, 2008, Leitlinie Herzinsuffizienz, in D. G. f. Kardiologie, ed.
- Horowitz, M., C. Schultz, E. Stinson, D. Harrison, and R. Popp, 1974, Sensitivity and specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion.: *Circulation*, v. 50, p. 239-47.
- Hosseini-Nia, M., K. Baig, J. Goldman, P. Keeling, A. Caforio, D. Holt, and W. McKenna, 1997, Creatine kinase isoforms as circulating markers of deterioration in idiopathic dilated cardiomyopathy.: *Clin Cardiol*, v. 20, p. 55-60.
- Hufnagel, G., S. Pankuweit, A. Richter, U. Schönian, and B. Maisch, 2000, The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results.: *Herz*, v. 25, p. 279-85.
- Hunt, S. A., D. W. Baker, M. H. Chin, M. P. Cinquegrani, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, S. Goldstein, G. Gregoratos, M. L. Jessup, R. J. Noble, M. Packer, M. A. Silver, L. W. Stevenson, R. J. Gibbons, E. M. Antman, J. S. Alpert, D. P. Faxon, V. Fuster, A. K. Jacobs, L. F. Hiratzka, R. O. Russell, and S. C. Smith, Jr., 2001, ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America: *Circulation*, v. 104, p. 2996-3007.
- Iacovoni, A., R. De Maria, and A. Gavazzi, 2010, Alcoholic cardiomyopathy.: *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*.

- Imazio, M., and R. Trinchero, 2008, Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis.: *Int J Cardiol*, v. 127, p. 17-26.
- Imazio, M., E. Cecchi, B. Demichelis, S. Ierna, D. Demarie, A. Ghisio, F. Pomari, L. Coda, R. Belli, and R. Trinchero, 2007, Indicators of poor prognosis of acute pericarditis.: *Circulation*, v. 115, p. 2739-44.
- Isaacs, A., and J. Lindemann, 1957, Virus interference. I. The interferon.: *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, v. 147, p. 258-67.
- Jahns, R., V. Boivin, V. Schwarzbach, G. Ertl, and M. Lohse, 2008, Pathological autoantibodies in cardiomyopathy.: *Autoimmunity*, v. 41, p. 454-61.
- Jefferies, J., and J. Towbin, 2010, Dilated cardiomyopathy.: *Lancet*, v. 375, p. 752-62.
- Judge, D., 2009, Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy.: *JAMA*, v. 302, p. 2471-6.
- Kamisago, M., S. Sharma, S. DePalma, S. Solomon, P. Sharma, B. McDonough, L. Smoot, M. Mullen, P. Woolf, E. Wigle, J. Seidman, and C. Seidman, 2000, Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy.: *N Engl J Med*, v. 343, p. 1688-96.
- Karras, A., L. Potier, A. Reboux, N. Coldea, L. Perdrix, C. Jacquot, and E. Mousseaux, 2010, Cryoglobulin-induced cardiomyopathy.: *J Am Coll Cardiol*, v. 55, p. e13.
- Kasper, E., W. Agema, G. Hutchins, J. Deckers, J. Hare, and K. Baughman, 1994, The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients.: *J Am Coll Cardiol*, v. 23, p. 586-90.
- Katritsis, D., P. Wilmschurst, J. Wendon, M. Davies, and M. Webb-Peploe, 1991, Primary restrictive cardiomyopathy: clinical and pathologic characteristics.: *J Am Coll Cardiol*, v. 18, p. 1230-5.
- Kawai, C., 1999, From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future: *Circulation*, v. 99, p. 1091-100.
- Kaya, Z., M. Afanasyeva, Y. Wang, K. Dohmen, J. Schlichting, T. Tretter, D. Fairweather, V. Holers, and N. Rose, 2001, Contribution of the innate immune system to autoimmune myocarditis: a role for complement.: *Nat Immunol*, v. 2, p. 739-45.
- Kindermann, I., M. Kindermann, R. Kandolf, K. Klingel, B. Bültmann, T. Müller, A. Lindinger, and M. Böhm, 2008, Predictors of outcome in patients with suspected

- Kishimoto, C., K. Shioji, M. Kinoshita, T. Iwase, S. Tamaki, M. Fujii, A. Murashige, H. Maruhashi, S. Takeda, H. Nonogi, and T. Hashimoto, 2003, Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress.: *Int J Cardiol*, v. 91, p. 173-8.
- Kishimoto, C., N. Takamatsu, H. Kawamata, H. Shinohara, and H. Ochiai, 2000, Immunoglobulin treatment ameliorates murine myocarditis associated with reduction of neurohumoral activity and improvement of extracellular matrix change.: *J Am Coll Cardiol*, v. 36, p. 1979-84.
- Komajda, M., J. Jais, F. Reeves, B. Goldfarb, J. Bouhour, Y. Juillieres, J. Lanfranchi, P. Peycelon, P. Geslin, and D. Carrie, 1990, Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy.: *Eur Heart J*, v. 11, p. 824-31.
- Krum, H., and W. Abraham, 2009, Heart failure.: *Lancet*, v. 373, p. 941-55.
- Kubo, T., Y. Matsumura, H. Kitaoka, M. Okawa, T. Hirota, T. Hamada, N. Hitomi, E. Hoshikawa, K. Hayato, Y. Shimizu, N. Yamasaki, T. Yabe, M. Nishinaga, J. Takata, and Y. Doi, 2008, Improvement in prognosis of dilated cardiomyopathy in the elderly over the past 20 years: *J Cardiol*, v. 52, p. 111-7.
- Kueth, F., J. Lindner, K. Matschke, J. Wenzel, P. Norja, K. Ploetze, S. Schaal, V. Kamvissi, S. Bornstein, U. Schwanebeck, and S. Modrow, 2009, Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis.: *Clin Infect Dis*, v. 49, p. 1660-6.
- Kühl, U., D. Lassner, M. Pauschinger, U. Gross, B. Seeberg, M. Noutsias, W. Poller, and H. Schultheiss, 2008, Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy.: *J Med Virol*, v. 80, p. 1243-51.
- Kühl, U., M. Pauschinger, M. Noutsias, B. Seeberg, T. Bock, D. Lassner, W. Poller, R. Kandolf, and H. Schultheiss, 2005a, High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction.: *Circulation*, v. 111, p. 887-93.
- Kühl, U., M. Pauschinger, B. Seeberg, D. Lassner, M. Noutsias, W. Poller, and H. Schultheiss, 2005b, Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction.: *Circulation*, v. 112, p. 1965-70.

- Kühl, U., M. Pauschinger, P. Schwimmbeck, B. Seeberg, C. Lober, M. Noutsias, W. Poller, and H. Schultheiss, 2003, Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction.: *Circulation*, v. 107, p. 2793-8.
- Kuhl, U., M. Pauschinger, T. Bock, K. Klingel, C. P. Schwimmbeck, B. Seeberg, L. Krautwurm, W. Poller, H. P. Schultheiss, and R. Kandolf, 2003, Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction: *Circulation*, v. 108, p. 945-50.
- La Vecchia, L., L. Varotto, L. Zanolla, G. Spadaro, and A. Fontanelli, 2006, Right ventricular function predicts transplant-free survival in idiopathic dilated cardiomyopathy.: *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, v. 7, p. 706-10.
- Lakdawala, N. K., and M. M. Givertz, 2010, Dilated cardiomyopathy with conduction disease and arrhythmia: *Circulation*, v. 122, p. 527-34.
- Lauer, B., M. Schannwell, U. Kühl, B. Strauer, and H. Schultheiss, 2000, Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis.: *J Am Coll Cardiol*, v. 35, p. 11-8.
- Lechat, P., M. Packer, S. Chalon, M. Cucherat, T. Arab, and J. Boissel, 1998, Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials.: *Circulation*, v. 98, p. 1184-91.
- Leuschner, F., H. A. Katus, and Z. Kaya, 2009, Autoimmune myocarditis: past, present and future: *J Autoimmun*, v. 33, p. 282-9.
- Leyngold, I., K. Baughman, E. Kasper, and H. Ardehali, 2007, Comparison of survival among patients with connective tissue disease and cardiomyopathy (systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and undifferentiated disease). *Am J Cardiol*, v. 100, p. 513-7.
- Li, H., D. Ligons, and N. Rose, 2008, Genetic complexity of autoimmune myocarditis.: *Autoimmun Rev*, v. 7, p. 168-73.
- Lieberman, E., A. Herskowitz, N. Rose, and K. Baughman, 1993, A clinicopathologic description of myocarditis.: *Clin Immunol Immunopathol*, v. 68, p. 191-6.
- Lindblom, A., A. Isa, O. Norbeck, S. Wolf, B. Johansson, K. Broliden, and T. Tolfvenstam, 2005, Slow clearance of human parvovirus B19 viremia following



- acute infection.: *Clin Infect Dis*, v. 41, p. 1201-3.
- Lindner, J., M. Noutsias, D. Lassner, J. Wenzel, H. Schultheiss, U. Kuehl, and S. Modrow, 2009, Adaptive immune responses against parvovirus B19 in patients with myocardial disease.: *J Clin Virol*, v. 44, p. 27-32.
- Liu, C., J. Chen, and K. Liu, 2005, Immunosuppressive treatment for inflammatory cardiomyopathy: meta-analysis of randomized controlled trials.: *Int Heart J*, v. 46, p. 113-22.
- Liu, P., and J. Mason, 2001, Advances in the understanding of myocarditis.: *Circulation*, v. 104, p. 1076-82.
- Luk, A., E. Ahn, G. S. Soor, and J. Butany, 2009, Dilated cardiomyopathy: a review: *J Clin Pathol*, v. 62, p. 219-25.
- Maekawa, Y., M. Ouzounian, M. Opavsky, and P. Liu, 2007, Connecting the missing link between dilated cardiomyopathy and viral myocarditis: virus, cytoskeleton, and innate immunity.: *Circulation*, v. 115, p. 5-8.
- Magnani, J., H. Danik, G. J. Dec, and T. DiSalvo, 2006, Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors.: *Am Heart J*, v. 151, p. 463-70.
- Magnani, J., and G. Dec, 2006, Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment.: *Circulation*, v. 113, p. 876-90.
- Mahrholdt, H., A. Wagner, C. Deluigi, E. Kispert, S. Hager, G. Meinhardt, H. Vogelsberg, P. Fritz, J. Dippon, C. Bock, K. Klingel, R. Kandolf, and U. Sechtem, 2006, Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis.: *Circulation*, v. 114, p. 1581-90.
- Mahrholdt, H., C. Goedecke, A. Wagner, G. Meinhardt, A. Athanasiadis, H. Vogelsberg, P. Fritz, K. Klingel, R. Kandolf, and U. Sechtem, 2004, Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology.: *Circulation*, v. 109, p. 1250-8.
- Maisch, B., and S. Pankuweit, 2010, [Treatment of progressive heart failure: pharmacotherapy, resynchronization (CRT), surgery]: *Herz*, v. 35, p. 94-101.
- Maisch, B., and K. Karatolios, 2008, [New possibilities of diagnostics and therapy of pericarditis]: *Internist (Berl)*, v. 49, p. 17-26.
- Maisch, B., A. Richter, S. Koelsch, P. Alter, R. Funck, and S. Pankuweit, 2006,

- Management of patients with suspected (peri-)myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy.: Herz, v. 31, p. 881-90.
- Maisch, B., A. Richter, A. Sandmöller, I. Portig, and S. Pankuweit, 2005, Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). Herz, v. 30, p. 535-44.
- Maisch, B., G. Hufnagel, S. Kölsch, R. Funck, A. Richter, H. Rupp, M. Herzum, and S. Pankuweit, 2004a, Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins.: Herz, v. 29, p. 624-36.
- Maisch, B., P. M. Seferović, A. D. Ristić, R. Erbel, R. Rienmüller, Y. Adler, W. Z. Tomkowski, G. Thiene, M. H. Yacoub, and T. F. o. t. D. a. M. o. P. D. o. t. E. S. o. Cardiology, 2004b, Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology.: Eur Heart J, v. 25, p. 587-610.
- Maisch, B., I. Portig, A. Ristic, G. Hufnagel, and S. Pankuweit, 2000, Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report.: Herz, v. 25, p. 200-9.
- Maisch, B., G. Hufnagel, U. Schönian, and C. Hengstenberg, 1995, The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID). Eur Heart J, v. 16 Suppl O, p. 173-5.
- Maisch, B., and L. Drude, 1991, Pericardioscopy--a new diagnostic tool in inflammatory diseases of the pericardium.: Eur Heart J, v. 12 Suppl D, p. 2-6.
- Maron, B., J. Towbin, G. Thiene, C. Antzelevitch, D. Corrado, D. Arnett, A. Moss, C. Seidman, and J. Young, 2006, Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention.: Circulation, v. 113, p. 1807-16.
- Maron, B. J., J. M. Gardin, J. M. Flack, S. S. Gidding, T. T. Kurosaki, and D. E. Bild, 1995, Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults: Circulation, v.

- 92, p. 785-9.
- Mason, J., 2003, Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link.: *Cardiovasc Res*, v. 60, p. 5-10.
- Mason, J., J. O'Connell, A. Herskowitz, N. Rose, B. McManus, M. Billingham, and T. Moon, 1995, A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators.: *N Engl J Med*, v. 333, p. 269-75.
- Mason, J. W., 1978, Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy: *Am J Cardiol*, v. 41, p. 887-92.
- Matsumori, A., T. Yamada, H. Suzuki, Y. Matoba, and S. Sasayama, 1994, Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy.: *Br Heart J*, v. 72, p. 561-6.
- McCarthy, R. r., J. Boehmer, R. Hruban, G. Hutchins, E. Kasper, J. Hare, and K. Baughman, 2000, Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis.: *N Engl J Med*, v. 342, p. 690-5.
- McKenna, W., G. Thiene, A. Nava, F. Fontaliran, C. Blomstrom-Lundqvist, G. Fontaine, and F. Camerini, 1994, Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology.: *Br Heart J*, v. 71, p. 215-8.
- McNamara, D., R. Holubkov, R. Starling, G. Dec, E. Loh, G. Torre-Amione, A. Gass, K. Janosko, T. Tokarczyk, P. Kessler, D. Mann, and A. Feldman, 2001, Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy.: *Circulation*, v. 103, p. 2254-9.
- Mestroni, L., B. Maisch, W. McKenna, K. Schwartz, P. Charron, C. Rocco, F. Tesson, A. Richter, A. Wilke, and M. Komajda, 1999a, Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy.: *Eur Heart J*, v. 20, p. 93-102.
- Mestroni, L., C. Rocco, D. Gregori, G. Sinagra, A. Di Lenarda, S. Miodic, M. Vatta, B. Pinamonti, F. Muntoni, A. L. Caforio, W. J. McKenna, A. Falaschi, M. Giacca, and Camerini, 1999b, Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group: *J Am Coll*

- Cardiol, v. 34, p. 181-90.
- Michels, V., P. Moll, F. Miller, A. Tajik, J. Chu, D. Driscoll, J. Burnett, R. Rodeheffer, J. Chesebro, and H. Tazelaar, 1992, The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.: *N Engl J Med*, v. 326, p. 77-82.
- Michels, V., T. Olson, F. Miller, K. Ballman, A. Rosales, and D. Driscoll, 2003, Frequency of development of idiopathic dilated cardiomyopathy among relatives of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.: *Am J Cardiol*, v. 91, p. 1389-92.
- Mills, R., and M. Lauer, 2004, Endomyocardial biopsy: a procedure in search of an indication.: *Am Heart J*, v. 147, p. 759-60.
- Miura, K., A. Matsumori, A. Naseri-moaddeli, Y. Soyama, Y. Morikawa, M. Sakurai, A. Kitabatake, M. Nagai, Y. Inaba, and H. Nakagawa, 2008, Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan.: *Circ J*, v. 72, p. 343-8.
- Miura, K., H. Nakagawa, H. Toyoshima, K. Kodama, M. Nagai, Y. Morikawa, Y. Inaba, and Y. Ohno, 2004, Environmental factors and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: a multi-hospital case-control study in Japan.: *Circ J*, v. 68, p. 1011-7.
- Muller, J., G. Wallukat, M. Dandel, H. Bieda, K. Brandes, S. Spiegelsberger, E. Nissen, R. Kunze, and R. Hetzer, 2000, Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: *Circulation*, v. 101, p. 385-91.
- Narula, J., N. Haider, R. Virmani, T. DiSalvo, F. Kolodgie, R. Hajjar, U. Schmidt, M. Semigran, G. Dec, and B. Khaw, 1996, Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure.: *N Engl J Med*, v. 335, p. 1182-9.
- Neu, N., N. R. Rose, K. W. Beisel, A. Herskowitz, G. Gurri-Glass, and S. W. Craig, 1987, Cardiac myosin induces myocarditis in genetically predisposed mice: *J Immunol*, v. 139, p. 3630-6.
- Neumann, D., N. Rose, A. Ansari, and A. Herskowitz, 1994, Induction of multiple heart autoantibodies in mice with coxsackievirus B3- and cardiac myosin-induced autoimmune myocarditis.: *J Immunol*, v. 152, p. 343-50.
- Norja, P., K. Hokynar, L. Aaltonen, R. Chen, A. Ranki, E. Partio, O. Kiviluoto, I. Davidkin, T. Leivo, A. Eis-Hübinger, B. Schneider, H. Fischer, R. Tolba, O.

- Vapalahti, A. Vaheri, M. Söderlund-Venermo, and K. Hedman, 2006, Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 103, p. 7450-3.
- Noutsias, M., S. Pankuweit, and B. Maisch, 2009a, Biomarkers in inflammatory and noninflammatory cardiomyopathy: *Herz*, v. 34, p. 614-23.
- Noutsias, M., S. Pankuweit, and B. Maisch, 2009b, Pathophysiological mechanisms of parvovirus B19 infection.: *J Clin Microbiol*, v. 47, p. 2358-9; author reply 2359.
- Noutsias, M., B. Seeberg, H. Schultheiss, and U. Kühl, 1999, Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy.: *Circulation*, v. 99, p. 2124-31.
- Pankuweit, S., A. Richter, V. Ruppert, R. Funck, and B. Maisch, 2008, [Classification, genetic predisposition and risk factors for the development of cardiomyopathies]: *Internist (Berl)*, v. 49, p. 441-2, 444-7.
- Pankuweit, S., R. Moll, U. Baandrup, I. Portig, G. Hufnagel, and B. Maisch, 2003, Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens.: *Hum Pathol*, v. 34, p. 497-503.
- Pankuweit, S., I. Portig, and B. Maisch, 2002, Pathophysiology of cardiac inflammation: molecular mechanisms: *Herz*, v. 27, p. 669-76.
- Pankuweit, S., I. Portig, H. Eckhardt, M. Crombach, G. Hufnagel, and B. Maisch, 2000, Prevalence of viral genome in endomyocardial biopsies from patients with inflammatory heart muscle disease: *Herz*, v. 25, p. 221-6.
- Papadogiannakis, N., T. Tolfvenstam, B. Fischler, O. Norbeck, and K. Broliden, 2002, Active, fulminant, lethal myocarditis associated with parvovirus B19 infection in an infant.: *Clin Infect Dis*, v. 35, p. 1027-31.
- Parrillo, J., R. Cunnion, S. Epstein, M. Parker, A. Suffredini, M. Brenner, G. Schaer, S. Palmeri, R. r. Cannon, and D. Alling, 1989, A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy.: *N Engl J Med*, v. 321, p. 1061-8.
- Plenz, G., Z. Song, T. Tjan, C. Koenig, H. Baba, M. Erren, M. Flesch, T. Wichter, H. Scheld, and M. Deng, 2001, Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure.: *Eur J Heart Fail*, v. 3, p. 415-21.
- Popma, J., R. Cigarroa, L. Buja, and L. Hillis, 1989, Diagnostic and prognostic utility of right-sided catheterization and endomyocardial biopsy in idiopathic dilated

- cardiomyopathy.: *Am J Cardiol*, v. 63, p. 955-8.
- Rakar, S., G. Sinagra, A. Di Lenarda, A. Poletti, R. Bussani, F. Silvestri, and F. Camerini, 1997, Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group.: *Eur Heart J*, v. 18, p. 117-23.
- RALES, 1996, Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]): *Am J Cardiol*, v. 78, p. 902-7.
- Ramaraj, R., 2008, Hypertrophic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment.: *Cardiol Rev*, v. 16, p. 172-80.
- Rassi, A., and J. A. Marin-Neto, 2010, Chagas disease.: *Lancet*, v. 375, p. 1388-402.
- Regan, T., 1990, Alcohol and the cardiovascular system.: *JAMA*, v. 264, p. 377-81.
- Reuter, P. M., 2004, Komplikationen bei Endomyokardbiopsien. Eine Untersuchung von ca. 17800 Gewebeentnahmen von 1989 bis 1997, *in* M. Reuter, ed.
- Richardson, P., W. McKenna, M. Bristow, B. Maisch, B. Mautner, J. O'Connell, E. Olsen, G. Thiene, J. Goodwin, I. Gyarsas, I. Martin, and P. Nordet, 1996, Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies.: *Circulation*, v. 93, p. 841-2.
- Riley, W., N. Maclaren, J. Krischer, R. Spillar, J. Silverstein, D. Schatz, S. Schwartz, J. Malone, S. Shah, and C. Vadheim, 1990, A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes.: *N Engl J Med*, v. 323, p. 1167-72.
- Robinson, J. L., L. Hartling, E. Crumley, B. Vandermeer, and T. P. Klassen, 2005, A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis: *BMC Cardiovasc Disord*, v. 5, p. 12.
- Rose, N., 2008, Predictors of autoimmune disease: autoantibodies and beyond.: *Autoimmunity*, v. 41, p. 419-28.
- Rose, N., 2009, Myocarditis: Infection Versus Autoimmunity.: *J Clin Immunol*.
- Sakakibara, S., and S. Konno, 1962, Endomyocardial biopsy.: *Jpn Heart J*, v. 3, p. 537-43.
- Sarda, L., P. Colin, F. Boccara, D. Daou, R. Lebtahi, M. Faraggi, C. Nguyen, A. Cohen,

- M. Slama, P. Steg, and D. Le Guludec, 2001, Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms.: *J Am Coll Cardiol*, v. 37, p. 786-92.
- Schenk, T., M. Enders, S. Pollak, R. Hahn, and D. Huzly, 2009, High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy.: *J Clin Microbiol*, v. 47, p. 106-10.
- Schowengerdt, K., J. Ni, S. Denfield, R. Gajarski, N. Bowles, G. Rosenthal, D. Kearney, J. Price, B. Rogers, G. Schauer, R. Chinnock, and J. Towbin, 1997, Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction.: *Circulation*, v. 96, p. 3549-54.
- Schultheiss, H. P., and U. Kuhl, 2008, [Myocarditis]: *Dtsch Med Wochenschr*, v. 133 Suppl 8, p. S290-4.
- Shaw, T., P. Elliott, and W. McKenna, 2002, Dilated cardiomyopathy: a genetically heterogeneous disease.: *Lancet*, v. 360, p. 654-5.
- Smith, S., and P. Allen, 1991, Myosin-induced acute myocarditis is a T cell-mediated disease.: *J Immunol*, v. 147, p. 2141-7.
- Spry, C., M. Take, and P. Tai, 1985, Eosinophilic disorders affecting the myocardium and endocardium: a review.: *Heart Vessels Suppl*, v. 1, p. 240-2.
- Starling, R., D. Van Fossen, D. Hammer, and D. Unverferth, 1991, Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiomyopathy.: *Am J Cardiol*, v. 68, p. 133-6.
- Stouffer, G. A., R. G. Sheahan, D. J. Lenihan, and P. Patel, 2003, The current status of immune modulating therapy for myocarditis: a case of acute parvovirus myocarditis treated with intravenous immunoglobulin: *Am J Med Sci*, v. 326, p. 369-74.
- Strauer, B., R. Kandolf, G. Mall, B. Maisch, T. Mertens, H. Figulla, B. Schwartzkopff, M. Brehm, and H. Schultheiss, 2001, [ Update 2001. Myocarditis--cardiomyopathy]: *Med Klin (Munich)*, v. 96, p. 608-25.
- Streitz, M., M. Noutsias, R. Volkmer, M. Rohde, G. Brestrich, A. Block, K. Klippert, K. Kotsch, B. Ay, M. Hummel, U. Köhl, D. Lassner, H. Schultheiss, H. Volk, and F. Kern, 2008, NS1 specific CD8<sup>+</sup> T-cells with effector function and TRBV11 dominance in a patient with parvovirus B19 associated inflammatory

- cardiomyopathy.: PLoS One, v. 3, p. e2361.
- Söderlund, M., R. von Essen, J. Haapasaari, U. Kiistala, O. Kiviluoto, and K. Hedman, 1997, Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy.: Lancet, v. 349, p. 1063-5.
- Takada, H., C. Kishimoto, and Y. Hiraoka, 1995, Therapy with immunoglobulin suppresses myocarditis in a murine coxsackievirus B3 model. Antiviral and anti-inflammatory effects: Circulation, v. 92, p. 1604-11.
- Taylor, M. R., D. Slavov, L. Ku, A. Di Lenarda, G. Sinagra, E. Carniel, K. Haubold, M. M. Boucek, D. Ferguson, S. L. Graw, X. Zhu, J. Cavanaugh, C. C. Sucharov, C. S. Long, M. R. Bristow, P. Lavori, and L. Mestroni, 2007, Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy: Circulation, v. 115, p. 1244-51.
- Troughton, R., C. Asher, and A. Klein, 2004, Pericarditis.: Lancet, v. 363, p. 717-27.
- Tschöpe, C., C. Bock, M. Kasner, M. Noutsias, D. Westermann, P. Schwimmbeck, M. Pauschinger, W. Poller, U. Köhl, R. Kandolf, and H. Schultheiss, 2005, High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction.: Circulation, v. 111, p. 879-86.
- van der Meché, F., and P. Schmitz, 1992, A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group.: N Engl J Med, v. 326, p. 1123-9.
- van Rijckeversel, G., G. Sonder, M. Schim van der Loeff, and J. van den Hoek, 2009, Population-based study on the seroprevalence of parvovirus B19 in Amsterdam.: J Med Virol, v. 81, p. 1305-9.
- van Spaendonck-Zwarts, K. Y., J. P. van Tintelen, D. J. van Veldhuisen, R. van der Werf, J. D. Jongbloed, W. J. Paulus, D. Dooijes, and M. P. van den Berg, 2010, Peripartum Cardiomyopathy as a Part of Familial Dilated Cardiomyopathy: Circulation.
- Vignola, P., A. Bloch, A. Kaplan, H. Walker, P. Chiotellis, and G. Myers, 1977, Interobserver variability in echocardiography.: J Clin Ultrasound, v. 5, p. 238-42.
- Wachter, R., and B. Pieske, 2005, [Restrictive cardiomyopathy]: Herz, v. 30, p. 558-64.
- Weintrub, P., 1987, Uses of immune globulins in the prophylaxis and treatment of viral infections.: Clin Lab Med, v. 7, p. 897-910.
- WHO, 1980, Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of



- cardiomyopathies.: *Br Heart J*, v. 44, p. 672-3.
- Why, H., B. Meany, P. Richardson, E. Olsen, N. Bowles, L. Cunningham, C. Freeke, and L. Archard, 1994, Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy.: *Circulation*, v. 89, p. 2582-9.
- Wojnicz, R., E. Nowalany-Kozielska, C. Wojciechowska, G. Glanowska, P. Wilczewski, T. Niklewski, M. Zembala, L. Polonski, M. Rozek, and J. Wodniecki, 2001, Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results.: *Circulation*, v. 104, p. 39-45.
- Woodruff, J., 1980, Viral myocarditis. A review.: *Am J Pathol*, v. 101, p. 425-84.
- Wu, L., and L. Cooper, 2004, Potential of the right ventricular endomyocardial biopsy to diagnose and assist in the management of congestive heart failure: insights from recent clinical trials: *Congest Heart Fail*, v. 10, p. 133-9.
- Xu, Q., S. Dewey, S. Nguyen, and A. V. Gomes, 2010, Malignant and benign mutations in familial cardiomyopathies: Insights into mutations linked to complex cardiovascular phenotypes: *J Mol Cell Cardiol*.
- Yajima, T., and K. Knowlton, 2009, Viral myocarditis: from the perspective of the virus.: *Circulation*, v. 119, p. 2615-24.
- Yilmaz, A., I. Kindermann, M. Kindermann, F. Mahfoud, C. Ukena, A. Athanasiadis, S. Hill, H. Mahrholdt, M. Voehringer, M. Schieber, K. Klingel, R. Kandolf, M. Böhm, and U. Sechtem, 2010b, Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance.: *Circulation*, v. 122, p. 900-9.
- Yoshikawa, T., A. Baba, and Y. Nagatomo, 2009, Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy: *Circ J*, v. 73, p. 602-7.
- Yuan, J., A. L. Cao, M. Yu, Q. W. Lin, X. Yu, J. H. Zhang, M. Wang, H. P. Guo, and Y. H. Liao, 2009, Th17 Cells Facilitate the Humoral Immune Response in Patients with Acute Viral Myocarditis: *J Clin Immunol*.
- Zimmermann, O., M. Kochs, T. Zwaka, Z. Kaya, P. Lepper, M. Bienek-Ziolkowski, M. Hoher, V. Hombach, and J. Torzewski, 2005, Myocardial biopsy based classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy.: *Int J Cardiol*, v. 104, p. 92-100.

- Zimmermann, O., C. Rodewald, M. Radermacher, M. Vetter, J. M. Wiehe, M. Bienek-Ziolkowski, V. Hombach, and J. Torzewski, 2010, Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy--is there a role for specific therapy?: J Card Fail, v. 16, p. 348-56.
- Zuppinger, C., F. Timolati, and T. Suter, 2007, Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy.: Cardiovasc Toxicol, v. 7, p. 61-6.

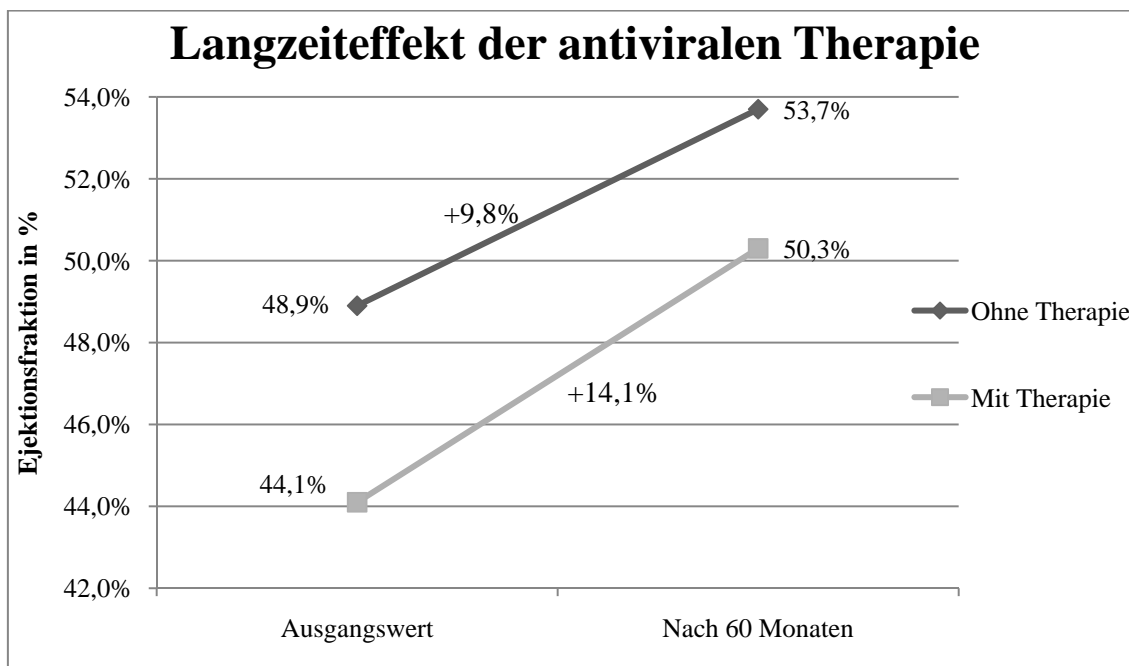
## 7. Anhang

Anzahl	1049
Frauen / Männer	335 (31,9%) / 714 (68,1%)
Mittleres Alter (Jahre)	51 ± 15
Mittlerer BMI	26,7 ± 4,3
NYHA-Durchschnitt	2,2 ± 1,0
NYHA-Verteilung 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / k.A.	96 / 100 / 344 / 385 / 50 / 74
Kein Perikarderguss / Perikarderguss / k.A.	743 (70,1%) / 305 (29,9%) / 1 (0%)
Horowitz B / C / D / E / F	112 / 109 / 70 / 3 / 11
Mittlere EF Echo (%)	44,4 ± 15,7
Mittlere FS (%)	27,3 ± 11,7
Mittlerer LVEDD (mm)	56,2 ± 10,7
IVS diastolisch (mm)	11,3 ± 2,6
IVS systolisch (mm)	14,2 ± 3,4
Septumverdickung (mm)	2,9 ± 2,4
Anzahl Entzündungsnachweise	226 (21,5%)
Anzahl Virusnachweise	331 (31,5%)

**Tabelle 8:** Charakteristika der Patientengruppe mit Follow-up

	Mit Pentaglobin®	Ohne Pentaglobin®	Summe
<b>Verbesserung der EF</b>	<b>141</b>	<b>334</b>	475
<b>Verschlechterung der EF</b>	<b>28</b>	<b>130</b>	158
Summe	169	464	633

**Tabelle 9:** Zusammenhang zwischen Pentaglobintherapie und langfristiger Prognose



**Abbildung 27:** Vergleich des EF-Verlaufs zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe

## 8. Verzeichnis der akademischen Lehrer

**Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:**

Adamkiewicz	Görg	Lehr
Aumüller	Gress	Lill
Barth	Graf	Liss
Bartsch	Grimm	Lohoff
Basler	Grundmann	Maier
Bauer	Grzeschik	Maisch
Baum	Hamer	Mandrek
Baumann	Hasilik	Martin
Becker	Hegele	Mennel
Berger	Hertl	Mittag
Bette	Höffken	Moll
Bien	Hofmann	Moosdorf
Braun	Höglinger	Mueller
Brehm	Horn	Müller
Cetin	Hoyer	Mutters
Czubayko	Kalinowski	Neubauer
Daut	Kann	Neumüller
Del Rey	Kaufmann	Nimphius
Dietrich	Kerzel	Oertel
Donner-Banzhoff	Kill	Olbert
Eberhart	Klenk	Opitz
Eickmann	Klose	Pagenstecher
Eilers	Köhler	Pankuweit
Fendrich	Koolman	Plant
Feuser	Krebber	Ramaswamy
Geks	Kroll	Rausch
Gemsa	Krones	Renz
Gerdes	Kuhlmann	Richter
Glorius	Langer	Risse

---

Röhm	Schultze	Waldegger
Rölcke	Sesterhenn	Weihe
Röper	Seitz	Wennemuth
Rosenow	Sommer	Werner
Rothmund	Sönnichsen	Westermann
Ruchholtz	Steiniger	Wiegand
Schade	Strauch	Wilhelm
Schäfer	Tackenberg	Wulff
Schmidt	Vogelmeyer	Wündisch
Schofer	Voigt	Yu
Schrader	Wagner	Zemlin
Schu		

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, ohne die eine Vollendung der vorliegenden Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonderen Dank möchte ich meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. Sabine Pankuweit für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas sowie die stete und äußerst geduldige Unterstützung und Betreuung der Arbeit aussprechen. Der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie unter Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Maisch, danke ich für die großzügige Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Patientendaten. Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Konstantin Strauch für die kompetente und zügige Beratung bei allen Fragen rund um die Statistische Auswertung.